



الجمهورية العربية السورية
رئاسة الجمهورية
هيئة الموسوعة العربية

الموسوعة الطبية المتخصصة

المجلد السادس

أمراض الغدد الصم والاستقلاب

الموسوعة الطبية المتخصصة

المجلد السادس

أمراض الغدد الصم والاستقلاب

إلى الزميل الكريم

تؤلف العلوم الطبية بمجموعها وحدةً متكاملةً تكامُلَ الجسم البشري من النواحي التشريحية والفيزيولوجية. وما وُضِعت العلوم الطبية في أقسامٍ وشُعب إلاّ لتسهيل دراستها والتعمُّق فيها نظراً لما تتصف به من اتساع وترابط في آن واحد.

يطيب للموسوعة الطبية المتخصصة أن تقدم مجلَّدها السادس الذي يبحث في أمراض الغدد الصمّ والاستقلاب، وتفخر بالقول إنَّ أجزاء هذه الموسوعة ما كان لها أن تتوالى على هذا النهج الحسن لولا الدعم والتشجيع اللَّذان تحظى بهما من سيادة الرئيس الدكتور بشار الأسد.

تتفاوت نسب انتشار أمراض الغدد الصمّ والاستقلاب تفاوتاً كبيراً؛ فنسبة حدوث القزامة والعَمْلَقة مختلفة عن نسبة أمراض الغدة الدرقية كفرط النشاط أو القصور أو غير ذلك؛ وهي كلها تختلف عن نسبة انتشار الداء السكري بنمطيْه. ويعي كلُّ مهتمّ بالعلوم الطبية ما لهذه المجموعة من الأمراض من أهمية بالغة وتأثير كبير في حُسْن قيام الجسم البشري بوظائفه. ولذا كان من الطبيعي إعطاؤها مكانتها التي تستحقها في الدراسات الطبية.

بلغ عدد موضوعات هذا المجلد واحداً وعشرين موضوعاً أسهم في إعدادها سبعة عشر طبيباً متخصصاً. وقد تولّى الإشراف عليها ومراجعتها وتدقيقها علمياً الأستاذ الدكتور نبيل عسّه؛ كما أعاد النظر فيها الأستاذ الدكتور إبراهيم حقي والأستاذ الدكتور زياد درويش ابتغاء توحيد المصطلحات الطبية وإزالة نواحي الغموض التي قد لا يلاحظها الطبيب المختص ويتعثر بها الطبيب الممارس. وتبع ذلك عرضها على مدقّقي اللغة العربية لتصحيح أخطاء ربما وردت فيها.

ولا بد لي من إسداء خالص الشكر للمدير العام لهيئة الموسوعة العربية الأستاذ الدكتور محمد عزيز شكري الذي يبذل قصارى الجهد لتحقيق الغايات المرجوّة من هذا العمل الموسوعي الكبير.

كما لا يسعني إلاّ أن أشكر العاملين في هيئة الموسوعة العربية كافة لحرصهم على أداء العمل على أفضل وجه.

وأخيراً، أرجو أن نكون قد وُفِّقْنا في هذا الإصدار ونجحنا في خدمة الزملاء الأطباء وطلاب الدراسات العليا وكلّ مهتم بأمراض الغدد الصمّ والاستقلاب.

والله الموفق

رئيس الموسوعة الطبية المتخصصة

الأستاذ الدكتور عدنان تكريتي

أمراض الغدد الصم والاستقلاب

منيف مرعي

تعود بدايات تميز علم الغدد الصم إلى النصف الثاني من القرن العشرين وإن كانت بعض أطرافه قد ظهرت قبل ذلك، حين لاحظ بعض الباحثين شأن الأخلاط في تنظيم وظائف الجسم. وكان لكلود برنار C. Bernard الفرنسي مؤسس الفيزيولوجيا الطبية الفضل في إدخال مفهوم الإفراز الداخلي internal secretion.

يعمل جهاز الغدد الصم بالتنسيق مع الجهاز العصبي على التحكم في وظائف أجهزة الجسم لتحقيق الاستتباب homeostasis والتكيف adaptation والتوالد reproduction لحفظ النوع.

وتعرّف الغدة الصماء endocrine gland بأنها غدة متخصصة بإفراز مواد كيميائية حيوية - تدعى الهرمونات - في الدم مباشرة، أي في الوسط الداخلي؛ للتأثير في الخلايا الأخرى وذلك لتمييزها من الغدد الأخرى خارجية الإفراز كالغدد اللعابية والعرقية وغدة الثدي.

ومع نهايات القرن العشرين - وبفضل التقدم الهائل في التقنية الطبية والكيميائية والاستقصائية - تم اقتحام مجال جديد في علم الغدد الصم هو علم الغدد الصم العصبي neuroendocrinology الذي يدرس العلاقات والتآثر بين جهازي التحكم في العضوية، وهما الجهاز العصبي بسيالاته العصبية وجهاز الغدد الصم بمفرزاته الخلطية؛ إذ يلتقي هذان الجهازان على مستوى الوطاء hypothalamus الذي يتلقى الإشارات من الجهاز العصبي وينقلها إلى الغدد الصم المحيطية عبر النخامى مشكلاً ما يعرف بالمحور الوطائي العصبي النخامي.

والاكتشافات الأولى في هذا الحقل تبشر بالكثير مما يمكن معرفته عن عمل الدماغ وعن الأمراض والعلل النفسية؛ إضافة إلى كشف آليات الكثير من الأمراض الغدية الصماوية.

ولعلم الغدد الصم قربى لا يمكن تجاهلها باعتلالات المناعة الذاتية autoimmunity؛ إذ يسمح تطور هذا العلم بالكشف عن الآليات المرضية لكثير من الأمراض الغدية الصماوية.

وجاء تطور علم الوراثة والهندسة الوراثية ليضيف دفعاً جديداً لتقدم هذا العلم وتطبيقاته السريرية، ويؤمل أن ينعكس ذلك خيراً على صحة البشر.

مدخل:

قد تصاب الغدد الصم كلها بالمرض **وأكثر اضطرابات الغدد الصم شيوعاً**- إذا استثني الداء السكري- **هي:**

١- **اضطرابات الغدة الدرقية**؛ إذ إن كل طبيب ممارس يمكن أن يكشف ٤ إلى ٨ حالات مرضية درقية جديدة كل سنة، (وأكثرها شيوعاً قصور الدرق والانسمام الدرقي والدراق goitre).

٢- **اضطرابات الطمث والشعرانية** لدى الإناث الشابات، وأهمها المبيض عديد الكيسات.

٣- **تخلخل العظام** ولا سيما بعد سن الإياس.

٤- **فرط نشاط الدريقات الأولي** ويصيب نحو واحد بالألف من السكان.

٥- **ضعف الخصوبة** ويصيب نحو ٥-١٠٪ من الأزواج.

٦- **اضطرابات النمو** والبلوغ.

ومع أن هناك اضطرابات أخرى غير شائعة فإنها غالباً تصيب الشباب من الجنسين، وهي قابلة للشفاء أو التدبير بالعلاج المناسب إذا تم كشفها.

أعراض اضطرابات الغدد الصم:

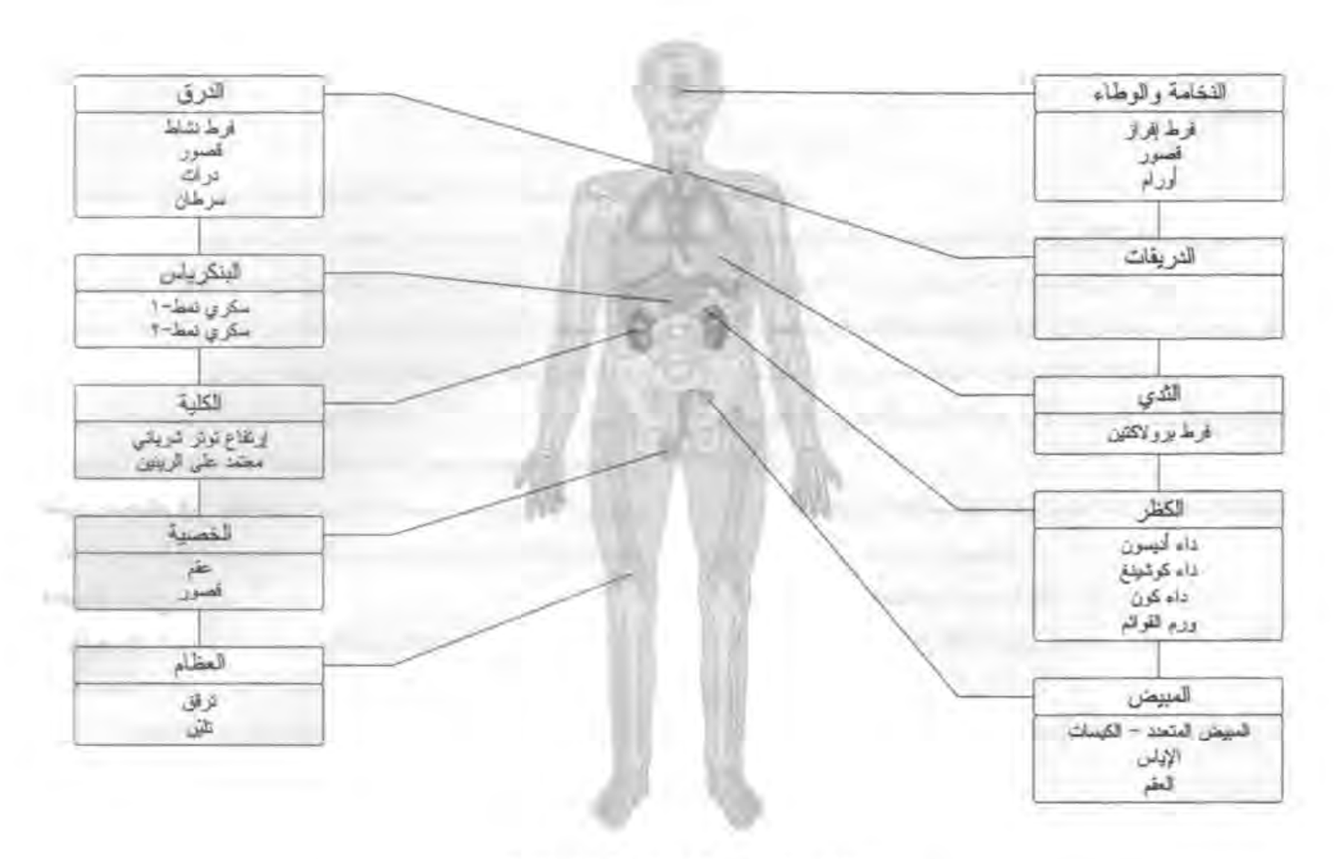
للهرمونات تأثيرات واسعة في مختلف أنسجة العضوية، ولذا فإن الأعراض الناجمة عن نقص مفرط أو زيادة مفرطة في مستوى هرمون ما: ستكون شاملة لأكثر من عضو من أعضاء البدن، ومن هذه الأعراض يُستدَل على الغدة الصماء المعتلّة أكثر من الأعراض الموضعية الناجمة عن إصابة هذه الغدة.

أغلب أعراض المرض الغدي الصماوي **غير نوعية وغامضة**، وساحة تشخيصها التفريقي واسعة، وثمة أمثلة عليها هي: التعب والوهن ونقص الشهية والعطش.

وهناك **أعراض نموذجية** للإصابة الغدية الصماوية مثل تغير شكل الجسم وتصبغات الجلد وفرط التعرق وزيادة أشعار الجسم التي يجب أن تستدعي التفكير بخلل هرموني.

القصة السريرية والفحص السريري:

- يجب استقصاء قصة عائلية دقيقة: هل وجدت أمراض مناعية ذاتية في العائلة أو أورام أو الداء السكري أو أمراض قلبية وعائية، وكيفية سير البلوغ والنمو وطول القامة لدى أقرباء الدرجة الأولى.
- يجب السؤال عن سوابق العمليات الجراحية أو



الشكل (١) الغدد الصم المهمة واضطراباتها

العلاجات الإشعاعية أو الأدوية.

- الفحص الفيزيائي يجب أن يشمل كل أجهزة الجسم وتصنف العلامات المكتشفة تبعاً لكل عضو.

سببيات المرض الغدي الصماوي:

قد تؤدي كل من الآليات السببية التالية إلى اعتلال عدة غدد صماء:

١- الآلية المناعية الذاتية: قد يصيب المرض المناعي الذاتي أياً من الغدد الصم الرئيسية، ويتميز بظهور الأضداد النوعية الموجهة ضد المكونات الخلوية للغدة الصماء المعنية على نحو يمكن كشفها في المصل وذلك قبل سنوات من ظهور الأعراض السريرية.

تشاهد هذه الأمراض المناعية الذاتية للغدد الصم لدى الإناث أكثر من الذكور، ويتدخل فيها العامل الوراثي الذي يرتبط ببعض زمر (HLA) النسيجية ويظهر لدى التوائم الحقيقية بنسبة تطابق تصل إلى ٥٠٪.

٢- الآلية الورمية: تحدث الأورام المفرزة للهرمونات في كل الغدد الصم ولاسيما في النخامى والدرق والدريقات، ومعظم هذه الأورام سليمة لكنها تكتسب صفة الإفراز الذاتي غير الخاضع لآليات الضبط الفيزيولوجي. أما الأورام غير المفرزة التي تحدث في الغدد الصم فأكثر شيوعاً، وقد تكشف اتفاقاً في أثناء التصوير الشعاعي لسبب مرضي آخر.

٣- الأسباب الإنزيمية: يتم تركيب الهرمونات وإفرازها عبر عدة مراحل تتدخل فيها عدة إنزيمات. يؤدي عوز إنزيم ما أو خلل في بنيته إلى نقص إنتاج الهرمون، فإذا كان العوز شديداً فإن نتائجه السريرية تظهر في مرحلة مبكرة من العمر (لدى الرضع والأطفال)، أما إذا كان العوز أو الخلل جزئياً فقد يتأخر تكامل الصورة السريرية إلى مرحلة البلوغ أو الكهولة.

المثال على العوز الإنزيمي هو: «فرط تنسج قشر الكظر الخلقي» الناجم عن عوز بعض الإنزيمات الذي ثبت أن سببه طفرات أو خبن deletion في الجينات التي تشفر لهذه الإنزيمات.

٤- المستقبلات الشاذة: تقوم الهرمونات بعملها عبر تفعيل مستقبلات نوعية على مستوى خلايا النسيج الهدف، فإذا وجد خلل في هذه المستقبلات أدى إلى خلل في عمل الهرمون. والأمثلة على الأمراض الغدية الصماوية الناجمة عن خلل المستقبلات كثيرة: كالخصية المؤنثة (حيث تغيب مستقبلات الإندروجينات) والداء السكري من النمط الثاني والبوال التفه كلوي المنشأ.

٥- الأدوية الهرمونية: تستخدم الهرمونات أيضا كأدوية لعلاج كثير من الأمراض غير الأمراض الغدية **منها:**

أ- مانعات الحمل الفموية (٢٠-٣٠٪) من النساء يستعملنها في الأعمار بين (١٨-٣٥).

ب- الكورتيزونات الصنعية: في علاج الربو وأمراض الجلد والمفاصل والتحسس.

تأثير الهرمونات:

الهرمونات رسائل كيميائية تنتجها خلايا مفرزة متخصصة مختلفة وتنتقل في الدم إلى خلايا بعيدة لتؤثر فيها (الأثر الغدي الصماوي)، ويتم التأثير في بعض الحالات محلياً في الخلايا المجاورة للخلايا المفرزة (الإفراز نظير الصماوي paracrine).

والهرمونات المدرسية المعروفة تفرز من الغدد الصم الرئيسية: النخامى والدرق والكظر والأقناد (مبيض وخصية) والدريقات والمعثكلة وتذهب في الدوران لتؤثر في أماكن أخرى من العضوية. وإضافة إلى هذه الغدد هناك الكثير من الخلايا التي تفرز هرمونات مثل الوطاء (الهيبوتالاموس)، وبعض النويات الدماغية وخلايا الأنبوب الهضمي. وتعمل هذه الخلايا بصفة خلايا غدية صماء (هرمونية) أو بصفة خلايا إفراز جنينية أو تعمل بصفة نواقل عصبية أو معدلات عصبية neuromodulators.

على المستوى الجزيئي داخل الخلايا يبدو أنه ليست هناك فروق كبيرة في الطريقة التي تتم بها عملية تنظيم النشاط الخلوي بين الهرمونات والنواقل العصبية، والسيتوكينات، وعوامل النمو، فقد كشف التقدم في علم بيولوجيا الخلية، التشابه الكيميائي في الرسائل الخلوية والمستقبلات وما بعد المستقبلات التي تفسر آليات عمل مختلف الوسائط المذكورة.

إنشاء الهرمونات وخزنها وإفرازها:

تصنف الهرمونات من الناحية الكيميائية إلى:

١- هرمونات ببتيدية: وقد تكون:

- **عديدة ببتيد:** مثل الإنسولين والغلوكاكون والبرولاكتين.
- **بروتينية سكرية:** مثل حاثات الأقناد النخامية وحاثة الدرق والهرمون المشيمي.

٢- الهرمونات الأمينية: وتتركب من عدد قليل من الحموض الأمينية مثل: التيروكسين (الهرمون الدرقي) والأدرينالين والهرمونات العصبية الوطائية.

٣- الهرمونات الستروئيدية: وكلها تشتق من الكولسترول، وهي الهرمونات الكظرية القشرية مثل الكورتيزول والألدوسيترون) والهرمونات الجنسية مثل الإستراديول والتستوستيرون.

وفيما يلي الخطوط العريضة لكيفية إنشاء الهرمونات:

١- إنشاء الهرمونات الببتيدية والبروتينية السكرية: يتم إنشاء هذه الهرمونات من قبل الخلية المختصة بالطريقة التي تركب فيها أي بروتين بالمراحل المعروفة كنسخ (RNAm الرنا المرسال) وترجمته على مستوى الشبكة الهيولية الباطنة ثم على جهاز غولجي حيث تتشكل حبيبات الإفراز التي تلتصق بالغلاف الخلوي ثم تلقي بمحتواها في الدوران.

وتكون معظم الهرمونات الببتيدية حين طرحها على شكل (سليفة هرمون) prohormon ثم تخضع لتأثير إنزيمات نوعية لتصير بشكلها الفعال، مثال طليعة الإنسولين وانشطاره إلى إنسولين فعال وببتيد وصل يسمى ببتيد C.

٢- أنشاء الهرمونات الأمينية: تتكون بعض الهرمونات من عدد محدد من الحموض الأمينية (مثل الكاتيكولامينات وهرمونات الدرق وبعض الهرمونات العصبية الوطائية) ويتم تركيبها بوساطة إنزيمات نوعية تؤمن الاتحاد بين هذه الحموض الأمينية ثم تختزن بشكل حبيبات خاصة في الخلايا المختصة أو ترتبط ببروتين كبير (مثل الغراء الدرقي).

٣- إنشاء الهرمونات الستروئيدية: يتم اشتقاق الهرمونات الستروئيدية (وهي القشرانيات الكظرية السكرية ويمثلها الكورتيزول، والقشرانيات الكظرية المعدنية ويمثلها الألدوسيترون والهرمونات الجنسية الكظرية والقندية) من الكولسترول وذلك بفعل إنزيمات نوعية موجودة في الخلايا المتخصصة. والستروئيدات لا تختزن بل تطرح مباشرة في الدم.

نقل الهرمونات:

تطلق الغدد الصم هرموناتها في الدم مباشرة، وترتبط أغلب هذه الهرمونات ببروتينات ناقلة بشكل ارتباط عكوس: بحيث يتحرر جزء من الهرمون هو (الجزء الحر) الفعال الذي يفعّل المستقبلات في الخلايا الهدفية، ويفيد هذا الارتباط في الوقاية من التبدلات الحادة في مستوى الهرمون في الدم.

كانت المقايسات المخبرية للهرمونات تقيس غالباً القسم المرتبط، لكنّ تطور التقنيات المخبرية مكّن الآن من مقايسة الجزء الحر من الهرمون، وهذه المقايسة هي التي تُعتمد اليوم من قبل الأطباء السريريين: وذلك لأن البروتينات الناقلة عرضة لمؤثرات كثيرة فيزيولوجية ومرضية ودوائية.

البروتينات الناقلة للهرمونات منها ما هو **لا نوعي** وسعة

ارتباطه واسعة كالألبومين، ومنها ما هو **نوعي**، وتتميز بميل شديد إلى الارتباط بهرمون معين، وسعتها أضيق،لكنها هي التي تتحكم بنسبة الهرمون الحر، ومن أمثلتها: الغلوبيولين الرابط للثيروكسين T.B.G والغلوبيولين الرابط للكورتيزول C.B.G.

تأثير الهرمونات والمستقبلات:

يمارس الهرمون تأثيره عبر الارتباط بمستقبل نوعي في الخلية الهدف، وينقسم المستقبل عادة إلى وحدتين وظيفيتين الأولى تختص بتعرف الهرمون والارتباط به؛ والثانية تختص بتفعيل آثار هذا الارتباط في مكونات الخلية.

وعلى نحو عام **يمكن تصنيف المستقبلات كالتالي:**

١- المستقبلات السطحية أو الغلافية: وهي تتوضع ضمن غلاف الخلية وتركيبها الكيميائي نفور من الماء، وتقوم من موضعها بتفعيل الرسائل داخل الخلوية.

٢- المستقبلات النووية (داخل الخلوية): وهي ترتبط بالهرمون داخل الخلية وتنتقل معه إلى النواة لتترجمه عبر "DNA" إلى سلاسل من الحموض الأمينية.

آليات عمل المستقبلات:

١- المستقبلات المرتبطة بالبروتين G: ترتبط هذه المستقبلات الغلافية بالهرمون على مستوى سطحها الخارجي، وتفعّل المعقد البروتيني (G) عبر سطحها الداخلي.

ويؤدي المعقّد G المفعل إلى:

أ- تنشيط تركيب الأدينوزين أحادي فوسفات الحلقي (cAMP) بوساطة إنزيم أدينيلات الحلقي adenylate cyclase المسؤول عن الفسفرة (الفسفتة) phosphorylation.

ب- إنزيم تنشيط فوسفوليباز- سي phospholipase C الذي يؤدي إلى توليد الأدينوزين ثلاثي الفوسفات المسؤول عن إطلاق الكلسيوم داخل الخلوي وتحريض كيناز الكالموديولين والفسفرة.

ج- تفعيل كيناز- سي C- Kinase بالغليسرول ثنائي الأسيل diacylglycerol والفسفرة التالية للبروتينات.

وتعمل معظم الهرمونات الببتيدية عبر هذه الآلية.

٢- تفعيل المستقبلات المثنوية dimeric عبر الغلافية: وهي مستقبلات غلافية لها جزء خارجي يرتبط بالهرمون ومن ثم يفعل الجزء الداخلي الذي يفسفر مباشرة رُسُلاً داخل خلوية تؤدي إلى سلسلة من التفاعلات الخلوية.

الهرمونات التي تعمل عبر هذا النموذج هي: هرمون النمو، والبرولاكتين، وعوامل النمو الشبيهة بالإنسولين.

٣- الارتباط بالمستقبلات داخل الخلوية: الهرمونات المنحلة في الدسم (كالهرمونات الدرقية) والهرمونات الستيروئيدية تجتاز الغلاف الخلوي وترتبط بمستقبلها النووي في سيتوبلازما الخلية لينتقل هذا المعقد المؤلف من الهرمون والمستقبل المفعّل إلى النواة - حيث يرتبط بالـ DNA النووي - غالباً مع معقد آخر مؤلف من عدد من المحرضات والمثبطات والناسخات للجين المطلوب إنتاجه.

إن **تفعيل كل هذه الأنماط من المستقبلات** لما يسمى الرسول الثاني (كالكيناز، والمركبات المفسفرة، والكلسيوم) وتفعيل استنساخ الـ(DNA) **يؤدي إلى بعض النتائج التالية أو كلها:**

أ- إطلاق الهرمونات المختزنة من حبيبات الخزن.

ب- تفعيل إنشاء هرمونات ومركبات خلوية أخرى.

ج- فتح قنوات شوارد الماء أو غلقها.

د- تفعيل البروتينات المسؤولة عن استنساخ الـ DNA أو تثبيطها.

وإن ارتباط الهرمون بمستقبله النوعي في كل الحالات هو المرحلة الأولى في شلال من الحوادث الخلوية التي ستؤدي إلى إنتاج العمل الخلوي المطلوب.

إن حساسية المستقبلات أو عددها أو كليهما معاً غالباً ما تتناقص بعد التعرض المديد لتركيز عالٍ من الهرمون، وبالعكس فإن نقص المتوافر من الهرمون أو غيابه يؤدي إلى رفع حساسية المستقبلات وزيادة عددها.

وخلل المستقبلات هو من الأسباب المعروفة الآن لبعض الأمراض الغدية الصماوية، ويزداد اكتشاف هذا الخلل مع تقدم علم الغدد الصم الجزيئي.

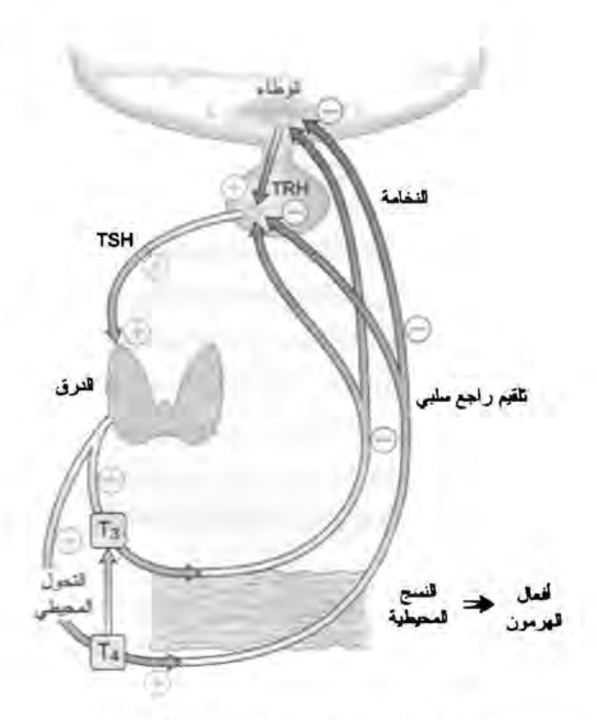
التحكم والتلقيم الراجع control and feed - back:

معظم الجمل الهرمونية يتم التحكم بها بآلية التلقيم الراجع. و**المثال** النموذجي لهذه الآلية **هو: المحور الدرقي - النخامي - الوطائي:**

١- العامل المطلق (المحرر) لـ TSH ويدعى **T.R.H** يفرز من خلايا الوطاء ليذهب في الدوران البابي - النخامي لتحريض إطلاق الـ TSH.

٢- المنبهة (الحاثة) الدرقية TSH تذهب في الدوران العام لتحرض قبض اليود من الدرق وتركيب هرموني الدرق T4 وT3 وإطلاقهما.

٣- عندما يصل مستوى الهرمونين الدرقيين إلى العتبة الفيزيولوجية العليا تتحسس مستقبلات نوعية في النخامى وربما في الوطاء لـ T3 (المفرز أو المتحول من T4) فيحدث



الشكل (٢) المحور الوطائي النخامي الدرقي
يتم إفراز TSHفي النخامى استجابة لإفراز TRH الوطائي. تقوم TSH بتحريض إفراز T3، T4 في الدرق

تثبيط لإفراز TSH أو TRH، وبالتالي تعود مستويات الهرمونين الدرقيين إلى الحدود الطبيعية.

٤- تسمى هذه الظاهرة التلقيم الراجع السلبي، لكن يوجد أيضاً - وإن كان أقل حدوثاً بكثير- التلقيم الراجع الإيجابي. ومثاله تحريض ارتفاع الإستراديول في المرحلة الجريبية لإفراز LH النخامي.

أنماط الإفراز الهرموني:

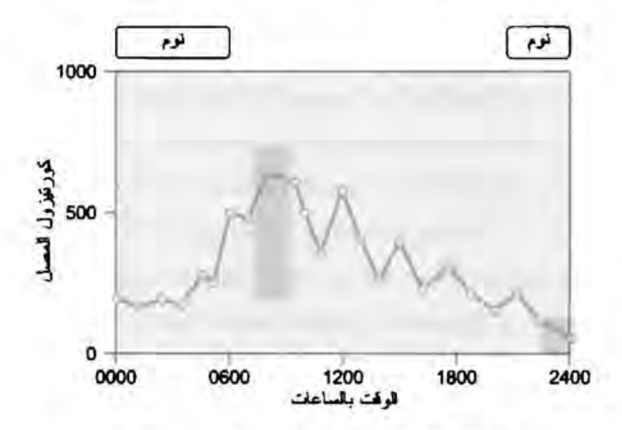
● تفرز بعض الهرمونات على نحو **متواصل** ويفرز بعضها الآخر على نحو **متقطع**.

مثال الهرمونات ذات الإفراز المتواصل: الهرمونات الدرقية، والفروق في مستواها المصلي ضئيلة جداً على مدار اليوم والشهر والسنة. في حين يتم إفراز الهرمونات الحاثة للأقناد (LH وFSH) على نحو نابض pulsatile، وتتغير سعة النبضات وارتفاع مستواها كل ساعة أو ساعتين بحسب مرحلة الطمث، لذا فإن التسريب المستمر لـ LH (الهرمون الملوتن) الذي يحافظ على سوية ثابتة منه لا يؤدي إلى تحريض الإباضة، لا بل قد يكون له فعل عكسي مثبط للمبيض. ويستفاد من هذه الظاهرة في التطبيقات السريرية: إذ إن مضاهيات الهرمون المطلق لمنبهات (حاثات) الأقناد GnRH المديدة مثل goserelin يمكن أن تستخدم من خلال تسريبها المتواصل لنزع حساسية مستقبلات الخلايا الوطائية المفرزة لـ GnRH، وبالتالي تثبيط الإباضة أو تثبيط إفراز الإندروجينات لدى الرجال المصابين بسرطان البروستات.

● يفرز هرمون النمو أيضاً بشكل **نابض** حيث تصعب معايرة كميته إذا أخذت العينة بين نبضتين، لذا ينصح دائماً بأخذ عدة عينات بفارق ساعة وتكوين جميعة pool من أجل معايرة معبرة عن مستوى GH القاعدي.

النُّظم الحيوي biological rhythm:

يتغير مستوى كثير من الهرمونات وفق نظم يومي (أي تتغير بين الليل والنهار) مثل الكورتيزول الذي يصل أعلى مستوى له صباحاً (نحو ٨-٩) وينخفض إلى أدنى مستوى له في منتصف الليل؛ بعكس الميلاتونين (المفرز من الغدة الصنوبرية) الذي يفرز ليلاً وينخفض بشدة نهاراً.



الشكل (٣) كورتزول المصل خلال ساعات اليوم
يرى أعلى معدل للكورتزول صباحاً وينخفض إلى أدنى مستوى له بعد منتصف الليل

أما النظم الشهري فتحققه هرمونات المبيضين وموجهات المناسل خلال تنظيم الدورة الشهرية.

عوامل تنظيم أخرى:

● **الكرب stress:** تؤدي حالة الكرب الفيزيولوجية أو المرافقة لمرض حاد إلى ارتفاع سريع وشديد في المنبهة الكظرية ACTH والكورتيزول وهرمون النمو والبرولاكتين والأدرينالين والنورأدرينالين.

● **النوم:** يزداد إفراز هرمون النمو والبرولاكتين خلال النوم ولاسيما في مرحلة حركة العين السريعة (R.E.M).

● **حالة الصيام والإطعام feeding and fasting:** تسهم عدة هرمونات في تنظيم استقلاب الطاقة فهي تتأثر في حالتي الصيام وتناول الطعام.

فمثلاً يتحرض إفراز الإنسولين بعد تناول الوجبة ويتثبط إفراز هرمون النمو، كما يتراجع مستوى الإنسولين بشدة في

حالة الصيام ويزداد إفراز الغلوكاكون وهرمون النمو والكاتيكولامينات.

تفيد هذه المعطيات من الناحية السريرية لدى إجراء مقايسة لمستوى هرمون ما: إذ يجب أن تؤخذ بالحسبان، ولا يُغفل أيضاً تأثير المرض الشديد أو المزمن في مستويات بعض الهرمونات.

الدراسة المخبرية للغدد الصم:

تقوّم وظائف الغدد الصم بمقايسة مستويات الهرمونات في الدم (وعلى نحو أدق في المصل) وفي بعض سوائل العضوية الأخرى كالبول واللعاب. وغالباً ما يحتاج التقويم الصحيح إلى إجراء اختبارات تحريض وتثبيط، ولا يكتفى بالقيم القاعدية.

١- المستويات القاعدية للهرمونات basal blood levels: يمكن الآن مقايسة مستويات الهرمونات النخامية وهرمونات الغدد الصم المحيطية، أما الهرمونات الوطائية فلا تجرى مقايستها في الممارسة السريرية وذلك بسبب كمياتها الزهيدة ومدة نصف حياتها القصيرة جداً وتأثيرها الموضعي.

- مقايسة المستوى القاعدي للهرمون تفيد سريرياً إذا كان نصف حياة الهرمون طويلاً وإذا أخذت بالحسبان شروط أخذ العينة (وفق النظم اليومي أو الشهري أو العوامل الأخرى المؤثرة المذكورة في الفقرة السابقة).
- وهكذا فإن معايرة TSH أو T3 أو T4 يمكن أن تتم في أي وقت من اليوم، في حين يجب أن يقاس الكورتيزول صباحاً.
- أما موجهات (حاثات) الأقناد النخامية FSH وLH أو الإستراديول والبروجيسترون فيجب أن يُحدد اليوم من الدورة الطمثية الذي أخذت فيه العينة.

هرمونات الكرب stress-related hormones: كالكاتيكولامينات والبرولاكتين، وهرمون النمو وموجهة الكظر ACTH، والكورتيزول.

لدى مقايسة هذه الهرمونات يجب استخدام إبرة غير مؤلمة أو أخذ العينة بعد تراجع الألم.

ويجب أن يكون المريض في حالة راحة منذ أكثر من نصف ساعة.

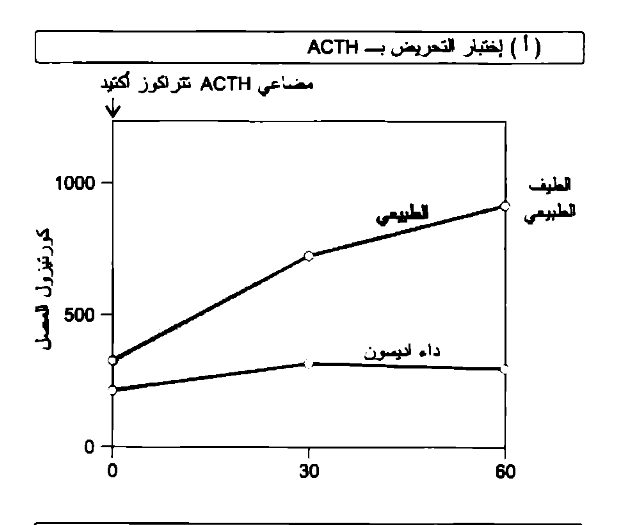
جمع البول: لمقايسة كمية هرمون أو أحد مستقبلاته في بول ٢٤ ساعة ميزة تقويم كمية الهرمون المفرزة يومياً، لكن عملياً لا يتم الجمع بشكل كامل أو بالتوقيت المناسب. كما أن كمية البول تختلف بحسب الجنس وحجم الجسم والعمر. ويجب شرح طريقة جمع البول على نحو مفصل للمريض.

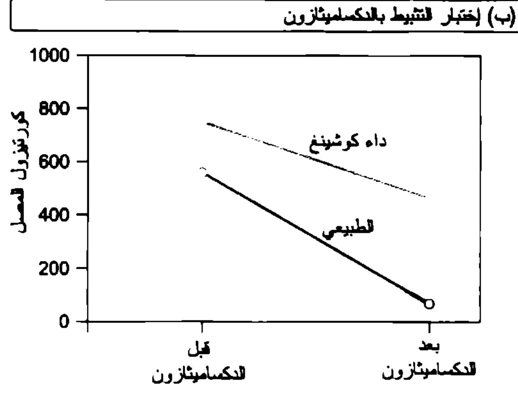
اللعاب saliva: يستفاد من مقايسة الهرمونات الستيروئيدية في اللعاب ولاسيما لدى الأطفال؛ لأن الوخز بالإبرة لأخذ العينة يمثل حالة كرب لدى الأطفال، كما يصعب أخذ العينة الدموية ليلاً، علماً أن الكثير من الممارسين صاروا يعتمدون مستوى الكورتيزول في اللعاب في منتصف الليل (الساعة ٢٤,٠٠) لتشخيص متلازمة كوشينغ.

٢- اختبارات الكبت والتنبيه stimulation and suppression: يُلجأ عادة إلى اختبارات الكبت أو التنبيه عندما تكون القيم القاعدية (الأساسية) للهرمونات غير كافية للتشخيص بسبب التباس القيمة المرضية والقيمة الطبيعية.

وعموماً تستخدم اختبارات التنبيه لتشخيص حالة عوز مشتبهة، في حين تستخدم اختبارات الكبت في حالة الاشتباه بفرط إفراز.

تفيد هذه الاختبارات في كثير من الحالات: فمثلاً عندما يتخرب جزء كبير من غدة صماء بسبب آفة ما: فإن اختبار التنبيه بالهرمون الحاث في حده الأقصى يعطي جواباً ضعيفاً. (مثال عملي: اختبار التحريض بمضاهي الـ ACTH:





الشكل (٤) اختبار التحريض والتثبيط في الإنسان الطبيعي وفي داء أديسون (أ) وفي متلازمة كوشينغ (ب).

تتراكوزاكتيد لدى مصاب بداء أديسون، حيث تفشل الغدة الكظرية في زيادة إفراز الكورتيزول).

بالمقابل فإن إصابة غدة صماء بورم مفرز سيخرجها من الخضوع لآلية التلقيم الراجع: إذ يصبح إفرازها ذاتياً لذا فإن اختبار الكبت لا يؤدي إلى تثبيط إفرازها، مثال: اختبار الكبت بالديكساميتازون في متلازمة كوشينغ.

قياس تركيز الهرمون في الدم: إن كمية معظم الهرمونات في الدم زهيدة جداً (10^{-12} - 10^{-3} مول/ليتر) ولا يمكن مقايستها بالطرق الكيميائية البسيطة، لذا تتم مقايستها في الدم بطريقة المقايسة المناعية immunoassay التي تعتمد على الأضداد النوعية (عديدة أو غالباً وحيدة النسيلة) التي ترتبط انتقائياً بالهرمون حيث يقاس المركب (هرمون - ضد) باستخدام الوسم الشعاعي. هذه الطريقة حساسة بيد أن لها حدودها ولاسيما أن الفعالية المناعية للهرمون قد لا تتطابق مع الفعالية البيولوجية، لكن تبقى هذه الطريقة هي الشائعة في الممارسة السريرية وهنالك الآن طرائق أخرى إنزيمية أو لونية.

أمراض النخامى

أمراض النخامى

علي شاهين

نظرة تشريحية:

ينظم الوطاء والنخامى معظم الأنظمة الهرمونية المحيطية. يتوضع الوطاء hypothalamus في قاعدة الدماغ بالقرب من البطين الثالث فوق السويقة النخامية التي تحمل الدوران الدموي الوطائي - النخامي البابي. تتوضع الغدة النخامية hypophysis في تجويف عظمي، ويسبب كل امتداد جانبي أو أمامي أو خلفي لها تآكل جدران هذا التجويف العظمي.

نظرة فيزيولوجية:

١- الوطاء:

يحتوي الوطاء مراكز حيوية عديدة مثل: الشهية والعطش وتنظيم الحرارة والنوم/الاستيقاظ. ويعمل بوصفه مركز استقبال مركزي للعديد من الإشارات الغدية والعصبية لضبط إفراز العوامل المحرضة لإفراز الهرمونات النخامية، كما أن له شأناً في النظم الدورية للنوم والدورة الطمثية والاستجابة للشدة والتمرين والمزاج (الحالة النفسية).

تفرز عصبونات الوطاء العوامل المحرضة والمثبطة لإفراز الهرمونات النخامية ضمن الجهاز البابي الذي ينقلها عبر السويقة إلى النخامى. وإضافة إلى الهرمونات التقليدية المذكورة في (الجدول١) يحتوي الوطاء كميات كبيرة من الببتيدات العصبية الأخرى والنواقل العصبية، مثل: الببتيد العصبيY، والببتيد المعوي الوعائي VIP، وحمض النتريك، ووظيفتها تعديل إفراز هرمونات النخامى.

تتوافر حالياً هرمونات الوطاء التركيبية و ضوادها من أجل اختبار وظائف غدية عديدة، ومن أجل المعالجة أيضاً.

٢- النخامى الأمامية:

تنظم الهرمونات الوطائية المثبطة أو المحرضة الإفراز الهرموني من النخامى، **على سبيل المثال:**

- يتنبه تحرر هرمون النمو بوساطة الهرمون المحرر لهرمون النمو GHRH، لكنه يتثبط بوساطة السوماتوستاتين (الهرمون المثبط لتحرر هرمون النمو، GHRIH).
- يتنبه تحرر TSH بوساطة TRH، ولكن يتثبط جزئياً بوساطة السوماتوستاتين.

تفرز النخامى الهرمونات التالية:

أ- البرولاكتين prolactin (PRL): وهو عديد الببتيد polypeptide، وحيد السلسلة يفرز على نحو نبضاني، مع نظم ليلي نهاري نحو ١٤ نبضة إفرازية خلال الـ ٢٤ ساعة، وله ذروة إفرازية ليلية خلال النوم وذروة مسائية أقل حجماً.

ب- هرمون النمو growth hormone (GH): عديد الببتيد، وحيد السلسلة نمط إفرازه نبضاني، وتحدث النبضات الإفرازية على الأكثر في أثناء الليل.

ج- الهرمون الملوتن luteinizing hormone (LH)؛ والهرمون المنبه للجريب follicle stimulating h. (FSH): هي هرمونات بروتينية سكرية.

د- الهرمون المنبه للدرقية thyroid stimulating h. (TSH): إفرازه نبضاني بمعدل ٩ ± ٣ نبضات/٢٤ ساعة مع تزايد حجم النبضات الإفرازية ليلاً.

هـ- الهرمون الموجه لقشرة الكظر adrenocorticotropic h. (ACTH): عديد الببتيد، وحيد السلسلة - له نظم إفراز ليلي - نهاري. يبدأ ارتفاع الإفراز من الساعة ٣,٠٠ صباحاً ليصل للذروة قبل الاستيقاظ صباحاً ثم يهبط معدل الإفراز.



تشريح النخامى



مجاورات النخامى شعاعياً

الهرمون	المصدر	مكان العمل
محورالنخامى- النمو:		
GHRH	الوطاء	النخامى
السوماتوستاتين (GHRIH الهرمون المثبط)	الوطاء	النخامى
هرمون النمو	النخامى	الكبد وأنسجة أخرى
عامل النمو الشبيه بالإنسولين -١ (IGF1)	الكبد وموضعياً في الأماكن الأخرى	أنسجة عديدة
المحور النخامي - الدرقي:		
TRH	الوطاء	النخامى
TSH	النخامى	الدرق
T4 و T3	الدرق	كل الأنسجة
المحور النخامي - القندي:		
GnRH:LHRH	الوطاء	النخامى
LH	النخامى	الأقناد
FSH	النخامى	الأقناد
إستراديول	المبيض	الرحم- الثدي- العظم - الأوعية
تستوستيرون	الخصي	أنسجة عديدة
إنيبين وأكتيفين	الأقناد	النخامى- الوطاء
محور البرولاكتين:		
دوبامين	الوطاء	النخامى
برولاكتين	النخامى	ثدي- أنسجة أخرى
المحورالنخامي - الكظري:		
CRH	الوطاء	النخامى
ACTH	النخامى	الكظر
كورتيزول	الكظر	كل الأنسجة
محور الفازوبرسين:		
فازوبرسين	الوطاء ← النخامى	الكلية
	الوطاء ← النخامى	الأوعية
	الوطاء ← الأوردة البابية	النخامى (إفراز ACTH)
الجدول (١) هرمونات المحور الوطائي - النخامي ومستقبلاته		

الورم أو الحالة	الحجم المعتاد	التظاهرة السريرية الأكثر شيوعاً
البرولاكتينوما	الغالبية ١٠> ملم (برولاكتينوما صغيرة microprolactinoma)	ثر الحليب، انقطاع الطمث، قصور جنسي، اضطراب الوظيفة الانتصابية.
	منها > ١٠ ملم (برولاكتينوما كبيرة macroprolactinoma)	كما في السابق إضافة إلى الصداع وعيوب الساحة البصرية وقصور النخامى.
ضخامة النهايات	من عدة ميليمترات الى عدة سنتيمترات	تغير المظهر، عيوب الساحة البصرية وقصور النخامى.
داء كوشينغ	غالبيتها صغيرة- عدة ملم (بعض الحالات فرط تنسج).	بدانة مركزية، مظهر كوشينغ (أعراض موضعية نادرة).
متلازمة نيلسون	غالباً كبيرة - > ١٠ ملم	بعد استئصال الكظر، تصبغات، أحياناً أعراض موضعية.
الأورام غير الوظيفية	عادةً كبيرة - > ١٠ملم	عيوب الساحة البصرية وقصور النخامى (الأدينومات الصغيرة يمكن أن تكتشف مصادفة)
الورم القحفي البلعومي	غالباً كبير الحجم وكيسي (صورة الجمجمة البسيطة غير طبيعية في أكثر من ٥٠٪. التكلسات شائعة).	صداع، عيوب الساحة البصرية وفشل النمو (٥٠٪ تحدث تحت سن الـ ٢٠، نحو ١٥٪ تنشأ من ضمن السرج).

الجدول (٢) السمات المميزة لأورام النخامى ومنطقة السرج التركي

٣- النخامى الخلفية:

تعمل النخامى الخلفية بصفة مستودع على نحو كامل.

الهرمون المضاد للإدرار ADH (ويدعى أيضاً الفازوبرسين vasopressin) والأوكسيتوسين oxytocin، ببتيدان يتركبان في الوطاء، ثم يُنقلان ويُخزنان في النخامى الخلفية. يسبب الأوكسي توسين إفراز الحليب وتقلص العضلة الرحمية.

المظاهر السريرية للمرض النخامي أو الوطائي:

تسبب أمراض النخامى فرط نشاط أو قصوراً في وظيفة أي محور من محاور الوطاء - النخامى - العضو الهدف الذي يخضع لسيطرة هذه الغدة.

أولاً- الآفات والأورام النخامية الشاغلة للحيز:

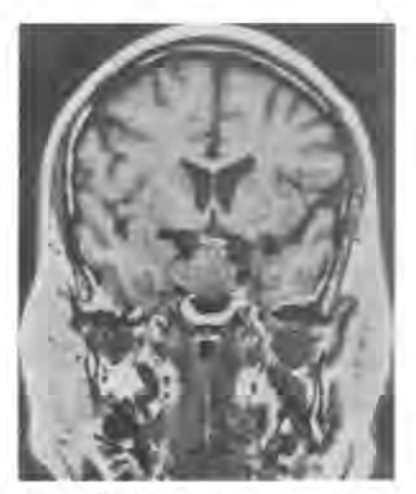
السبب الأكثر شيوعاً لأمراض النخامى هو أورام النخامى (**الجدول٢**)، وغالبية هذه الأورام أورام غدية نخامية سليمة.

وتنجم المظاهر السريرية لهذه الأورام عن:

- إفراز هرمون زائد.
- تأثيرات موضعية للورم.



رسم تفصيلي - ورم نخامي عرطل ممتد من الأعلى ضاغطاً التصالب البصري


ورم نخامي عرطل ممتد من الأعلى ضاغطاً التصالب البصري

● إفراز هرمون غير كافٍ من النخامى السليمة المتبقية، أي: قصور النخامى.

١- الاستقصاءات لكتلة محتملة أو مثبتة:

أ- هل يوجد ورم؟

قد تسبب الآفات الشاغلة للحيز أعراضاً بالضغط، أو بالارتشاح إلى:

(١)- السبل البصرية، مع عيوب الساحة البصرية وفقدان البصر (الأكثر شيوعاً).

(٢)- الجيب الكهفي، مع آفات الأعصاب القحفية III وIV و VI.

(٣)- التراكيب العظمية والسحايا المحيطة بالحفرة، مسببة الصداع.

(٤)- مراكز الوطاء: تسبب تغير الشهية وبدانة وعطاشاً ونعاساً أو أرقاً أو بلوغاً مبكراً.

(٥)- البطينات، مسببة تعويق جريان السائل الدماغي الشوكي (CSF) مؤدية إلى استسقاء الدماغ.

(٦)- الجيب الوتدي مسببة سيلان السائل الدماغي الشوكي من الأنف.


ورم نخامي عرطل يضغط البنى المحيطة بالنخامة

الاستقصاءات الشعاعية للنخامى: يعد المرنان (MRI) حالياً الوسيلة الشعاعية المثلى لكشف الآفات النخامية. ولكن ما يزال التصوير المقطعي المحوسب (CT) مفيداً في إظهار التكلسات في الأورام (مثال الورم القحفي البلعومي)، أو إظهار التخرب العظمي في البنى العظمية المحيطية.

وقد تظهر الصورة الشعاعية البسيطة للقحف دليلاً على توسع الحفرة النخامية.

الساحة البصرية: يجب أن تُخطط ترسيمياً بوساطة حاسوب مؤتمت أو مقياس Goldmann. لكن التقييم السريري بوساطة المجابهة باستخدام دبوس أحمر صغير - بصفته هدفاً- حساس وقيم أيضاً. العيوب الشائعة هي عمى ربعي صدغي علوي وعمى نصفي صدغي.

ب- هل يوجد إفراز هرموني زائد؟

توجد **ثلاث حالات رئيسية** ناجمة عن إفراز الأورام الغدية النخامية.

● زيادة البرولاكتين (ورم برولاكتيني prolactinoma).
● زيادة هرمون النمو: ضخامة النهايات أو العملقة.
● زيادة إفراز ACTH (داء كوشينغ ومتلازمة نيلسون).

هناك العديد من الأورام قادرة على تركيب عدة هرمونات نخامية، وأحياناً يُفرز أكثر من هرمون واحد بكميات كبيرة سريرياً في الوقت نفسه، ووُصفت أورام منتجة لـ LH وFSH أو TSH ولكنها نادرة جداً.

بعض الأورام النخامية الشائعة **لا** تسبب زيادة هرمونية واضحة سريرياً وتدعى أوراماً **لاوظيفية** (non-functioning). تُظهر الدراسات المخبرية (كيميائية وخلوية مناعية أو تهجين في الموضع) أن هذه الأورام غالباً ما تنتج كميات قليلة من LH وFSH وTSH وأحياناً ACTH.

جـ- هل يوجد عوز هرمون ما؟

قد يؤدي الفحص السريري بعض الدلائل:

● من المحتمل أن يُعزى قصر القامة لدى طفل لديه ورم نخامي إلى عوز في هرمون النمو.

● من المحتمل أن تُعزى حالة بالغ بطيء وكسول ولا مبالٍ مع جلد شاحب إلى عوز في الـ TSH أو ACTH أو في كليهما.

● أما الأعواز الخفيفة فقد لا تُلاحظ وتحتاج إلى فحص نوعي (الجدول ٤).

٢- المعالجة:

تعتمد المعالجة على نمط الورم وحجمه، تهدف المعالجة إلى **ثلاثة أمور:**

أ- استئصال الورم: المعالجة المختارة هي الجراحة عبر

الوتدي، وأحياناً تستأصل الأورام الكبيرة جداً عبر منفذ جبهي.

● **المعالجة الشعاعية:** تستخدم عادةً حين تكون الجراحة غير ممكنة أو غير شافية (وذلك بالمعالجة الشعاعية التقليدية، أو المعالجة الشعاعية الموجهة، أو نادراً عن طريق زرع إبر الإتريوم) وهي تضبط الورم، ولكن نادراً ما تقضي عليه.

تشمل المعالجة الشعاعية التقليدية جرعة 45 GY، تُعطى عن طريق ثلاثة حقول.

● **المعالجة الدوائية** بمماثلات السوماتوستاتين أو مقلدات الدوبامين أو كليهما معاً، تؤدي أحياناً إلى تراجع أنواع معينة من الأورام.

ب- إنقاص زيادة إفراز الهرمون: يتم الإنقاص بالجراحة الاستئصالية أو أحياناً بالمعالجة الدوائية.

يمكن الوصول إلى ضبط المفيد بمقلدات الدوبامين في البرولاكتينومات أو بمماثلات السوماتوستاتين في ضخامة النهايات، لكن إفراز الـ ACTH لا يُضبط عادةً بالوسائل الدوائية الطبية.

وضواد مستقبل هرمون النمو مفيدة أيضاً في ضخامة النهايات.

جـ- المعالجة التعويضية للعوز الهرموني: المعالجة التعويضية للعوز الهرموني، أي قصور النخامى (**الجدول٥**).

٣- التشخيص التفريقي للكتل النخامية أو الوطائية:

مع أن الأورام الغدية النخامية هي الآفات الأكثر شيوعاً في النخامى (٩٠٪)، قد توجد أيضاً حالات أخرى متنوعة، تشكل جزءاً من التشخيص التفريقي لكتلة نخامية أو وطائية.

أ- الأورام: إضافة إلى الأورام الغدية قد يحدث:

● **الورم القحفي البلعومي (١-٢٪):** وهو ورم وطائي متكلس، يقلد غالباً آفة نخامية مهمة. وهو الورم النخامي الأكثر شيوعاً لدى الأطفال إلا أنه يوجد في كل عمر.

● **أورام غير شائعة:** منها: الورم السحائي والورم الدبقي وورم الغدة الصنوبرية. وتبدو النقائل الثانوية إلى النخامى والوطاء أحياناً بشكل أورام نخامية واضحة، تتجلى نموذجياً بصداع وبيلة تفهة.

ب- التهاب النخامى وكتل التهابية أخرى: تحدث في النخامى أو الوطاء كتل التهابية متنوعة. تتضمن حالات نخامية نوعية نادرة، مثل: التهاب النخامى بعد الوضع، والتهاب النخامى اللمفاوي، والتهاب النخامى بالخلية العرطلة.

أو تتضمن تظاهرات نخامية لمرض عام جهازي، مثل: الساركوئيد وكثرة المنسجات بخلايا لانغرهانس Langerhans cell histiocytosis.

جـ- آفات أخرى: أمهات دم الشريان السباتي، وكيسات عنكبوتية، وكيسات جيب راتكه.

ثانياً- قصور النخامى:

الفيزيولوجيا المرضية:

قد يكون عوز الهرمونات المحررة الوطائية أو عوز الهرمونات النخامية وحيداً أو متعدداً؛ لذلك تُشاهد أعواز معزولة لـ GH وLH / FSH وACTH وTSH والفازوبرسين. تكون بعض

١- **الخلقية:** عوز هرمونات النخامى المعزول (متلازمة كالمان).
٢- **خمجية:** التهاب السحايا القاعدية (مثال: التدرن)، والتهاب الدماغ والسفلس.
٣- **وعائية:** السكتة النخامية ومتلازمة شيهان (تنخر بعد الوضع) وأمهات دم الشريان السباتي.
٤- **ورمية:** أورام النخامى أو الوطاء والورم القحفي البلعومي والورم السحائي، ونقائل ثانوية ولاسيما من الثدي.
٥- **رضية:** كسر قاعدة الجمجمة وجراحة خاصة عبر الجبهي ورض في فترة حول الولادة.
٦- **ارتشاحية:** الساركوئيد وكثرة المنسجات بخلايا لانغرهانس والتهاب النخامى: ● بعد الوضع. ● اللمفاوي.
٧- **أسباب أخرى:** أذية شعاعية ومعالجة كيميائية ومتلازمة السرج التركي الفارغ.
٨- **وظيفية:** القهم العصابي والمخمصة والحرمان العاطفي.

الجدول (٣) أسباب قصور النخامى

الحالات وراثية وخلقية، والأخرى فرادية معزولة ومناعية أو مجهولة السبب بالأصل.

تنجم الأعواز المتعددة عادةً عن الأورام أو عن آفات مخربة أخرى، ويحدث فقد وظيفة النخامى الأمامية على نحو مترقٍ متسلسل. وأول ما يتأثر GH والموجهات القندية، وفرط برولاكتين الدم (أكثر من نقصه) يحدث باكراً نسبياً بسبب فقد وظيفة الدوبامين المثبطة، وآخر ما يتأثر TSH وACTH.

يشير قصور النخامى الشامل إلى عوز كل هرمونات النخامى الأمامية وهو الأكثر شيوعاً، وينجم عن أورام النخامى، والجراحة أو المعالجة الشعاعية. يتأثر إفراز الفازوبرسين والأوكسي توسين إذا تأثر الوطاء بورم وطائي فقط أو بامتداد آفة نخامية امتداداً كبيراً فوق السرج، أو في الآفات الالتهابية الارتشاحية.

قصور النخامى الخلفية نادر في الأورام الغدية النخامية غير المتضاعفة.

هناك جينات نوعية مسؤولة عن تطور النخامى الأمامية تمنع تمايز خلاياها، وقد تم تحديد طفرات متعددة قد تفسر أسباب عوز هرمونات النخامى. ومع كل التقدم في البحث فإن معظم حالات قصور النخامى ليس لها أسباب جينية محددة نوعية.

الأسباب:

تبدو الاضطرابات المسببة لقصور النخامى في (الجدول٣). وتعد أورام النخامى والوطاء والمعالجة الشعاعية أو الجراحية أكثر الأسباب شيوعاً.

المظاهر السريرية:

تعتمد الأعراض والعلامات السريرية على درجة قصور النخامى أو الوطاء أو قصورهما معاً، وربما لا يؤدي العوز الخفيف إلى أي شكاية لدى المريض.

تشابه أعراض عوز هرمون محرض نخامي ما أعراض العوز الأولي للغدة الصماوية المحيطية، مثال: يسبب عوز TSH وقصور الدرق الأولي أعراضاً متشابهة تُعزى إلى نقص إفراز الهرمون الدرقي.

١- يؤدي كل من قصور الدرق الثانوي وقصور الكظر إلى تعب وتوعك الصحة العامة.

٢- يسبب قصور الدرق زيادة في الوزن وبطئاً في العمل والتفكير وجلداً جافاً، وعدم تحمل البرد.

٣- يسبب قصور الكظر هبوط ضغط خفيفاً ونقصاً في صوديوم الدم، ووهطاً قلبياً دورانياً خلال مرض طارئ شديد.

٤- يؤدي عوز كل من الموجهة القندية إلى فقد الرغبة الجنسية (الشبق) والصفات الجنسية الثانوية وانقطاع الطمث واضطراب الوظيفة الانتصابية.

٥- قد يسبب فرط برولاكتين الدم ثر الحليب وقصوراً جنسياً.

٦- يسبب عوز GH فشل النمو لدى الأطفال وضعف الشعور بالصحة والعافية الجيدة لدى بعض البالغين.

٧- قد يزداد الوزن (يعزى إلى قصور الدرق)، أو ينقص في عوز مشترك شديد (دنف النخامى - قصورها).

٨- يبدي قصور النخامى الشامل الطويل الأمد صورة مدرسية للجلد تتجلى بالشحوب مع فقدان الشعر (الجلد المرمري alabaster skin).

متلازمات خاصة مرتبطة مع قصور النخامى:

١- متلازمة كالمان: تنجم عن عوز معزول للهرمون المطلق للموجهة القندية (GnRH).

٢- خلل تنسج الحاجز البصري: متلازمة خلقية نادرة تتظاهر في الطفولة بثالوث سريري:

- شذوذات الدماغ المُقدم على الخط المتوسط.
- نقص تنسج العصب البصري.
- قصور نخامى.

٣- **متلازمة شيهان:** تُعزى إلى احتشاء نخامى تالٍ لنزف بعد الوضع، وهي نادرة في البلدان المتقدمة.

٤- **السكتة النخامية:** قد يتضخم ورم نخامي أحياناً بسرعة بسبب احتشاء أو نزف مما يؤدي إلى صداع شديد



رسم تفصيلي - نزف ضمن ورم نخامي كبير (سكتة نخامية)



نزف ضمن ورم نخامي كبير (سكتة نخامية)

وفقد رؤية شديد مفاجئ يتلوه أحياناً قصور نخامى حاد مهدد للحياة.

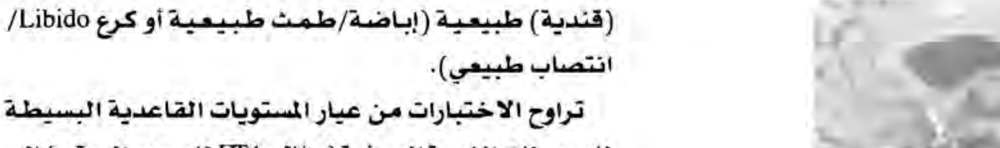
٥- متلازمة السرج التركي الفارغ: شوهدت حالات من السرج التركي الفارغ في أثناء الاستقصاءات الشعاعية للنخامى. تكون غالبية السرج التركي أو كله خالية من نسيج نخامي واضح، وتكون الوظيفة النخامية مع ذلك طبيعية؛ لأن النخامى تكون منزاحة ومسطحة بالقرب من قاعدة السرج أو سقفه.

الاستقصاءات:

يحتاج كل محور من محاور الجهاز الوطائي - النخامي

المحور	الاستقصاءات القاعدية			
	الهرمون النخامي	**وظيفة العضو النهائي**	**الاختبارات الديناميكية الشائعة**	**اختبارات أخرى**
النخامى الأمامية:				
المحور الوطائي - النخامي - المبيضي	LH FSH	إستراديول بروجيسترون (في اليوم ٢١ للدورة)	ــــــ	صدى المبيض اختبار LHRH
المحور الوطائي - النخامي - الخصوي	LH FSH	تستوستيرون	ــــــ	تعداد النطاف اختبار LHRH
النمو	GH	IGF -1 IGF -BP3	اختبار تحمل الإنسولين اختبار الغلوكاكون	استجابة GH للنوم والشدة أو تسريب الارجينين اختبار LHRH
البرولاكتين	البرولاكتين	البرولاكتين	ــــــ	ــــــ
المحور الوطائي - النخامي - الدرقي	TSH	T3 و Free T4	ــــــ	اختبار TRH
المحور الوطائي - النخامي - الكظري	ACTH	الكورتيزول	اختبار تحمل الإنسولين اختبار التحريض بالـ ACTH القصير	اختبار الغلوكاكون اختبار CRH اختبار الميترابون
النخامى الخلفية:				
العطش وتنظيم التناضح	ــــــ	أوسمولية البول/ البلازما	الاختبار الحرمان من الماء	تسريب ملحي مفرط التوتر

الجدول (٤) اختبارات الوظيفة الوطائية - النخامية (HP)





متلازمة السرج التركي الفارغ

إلى استقصاءات منفصلة. على كل حال يستبعد وجود عيوب متعددة في وظيفة النخامى الأمامية بوجود وظيفة جنسية (قندية) طبيعية (إباضة/طمث طبيعية أو كرع Libido/ انتصاب طبيعي).

تراوح الاختبارات من عيار المستويات القاعدية البسيطة للهرمونات الغدية الهدفية (مثال: FT4 للمحور الدرقي) إلى الاختبارات التحريضية للنخامى واختبارات التلقيم الراجع للوطاء (**الجدول٤**).

ويبقى تقييم المحور الوطائي - النخامي - الكظري مُثاراً للجدل:

تشير مستويات الكورتيزول القاعدية التي تكون في الساعة التاسعة صباحاً فوق الـ 400 nmol/L إلى احتياطي كافٍ، في حين تشير المستويات التي تحت الـ 100 nmol/L إلى استجابة غير كافية للشدة.

تكون المستويات القاعدية مشتبهة في حالات عديدة، لذلك من الضروري إجراء اختبار ديناميكي. يعد اختبار تحمل الأنسولين معياراً ذهبياً، ومع أن اختبار التحريض بالـ ACTH اختبار غير مباشر فإنه يُجرى من قبل العديد

المحور	المعالجات المعيضة المعتادة
الكظري	هيدروكورتيزون ١٥ -٤٠ ملغ يومياً (نبدأ بجرعة ١٠ ملغ حين الاستيقاظ /٥ ملغ مع الغداء / ٥ ملغ مساءً) (طبيعياً لا حاجة إلى إعاضة الستيروئيدات المعدنية)
الدرقي	ليفوتيروكسين ١٠٠ - ١٥٠ µg يومياً
القندي	
• الذكور	تستوستيرون عضلياً أو فموياً أو عن طريق الأدمة أو زرع غرسة
• الإناث	إستروجين / بروجيستوجين دوري فموياً أو لصاقة
• الإنجاب	(مُنقى أو مأشوب) FSH مع HCG أو GnRH نبضاني ليؤدي إلى تطور الخصى وتوليد النطاف أو الإباضة
النمو	يُستخدم منوالياً GH إنساني مأشوب للوصول إلى نمو طبيعي عند الأطفال يُنصح أيضاً بالمعالجة المعيضة عند البالغين إذ إن GH يؤثر في الكتلة العضلية والصحة.
العطش	ديسموبريسين ١٠-٢٠ µg مرة إلى ثلاث مرات باليوم عن طريق إرذاذ أنفي أو ١٠٠- ٢٠٠ µg فموياً ثلاث مرات باليوم أحياناً يُستخدم الكاربامازيبين والتيازيدات والكلوربروباميد في البيلة التفهة الخفيفة
الثدي (تثبيط البرولاكتين)	ناهضات شادات الدوبامين (مثال: كابيركولين ٥٠٠ µg أسبوعياً)

الجدول (٥) المعالجة المعيضة لقصور النخامى

كاختبار منوالي للحالة الوطائية - النخامية - الكظرية.

المعالجة:

١- الهرمونات الدرقية والستيروئيدية ضرورية للحياة. تُعطى كل منهما بوصفها أدوية معيضة فموية في قصور الكظر والدرقية الأولي، والهدف هو الوصول إلى حالة سريرية وكيميائية حيوية طبيعيتن (**الجدول٥**)، وتُضبط المستويات بمعايرات هرمونية منوالية.

٢- ويجب ألا يُبدأ بإعاضة الهرمون الدرقي إلا بعد البدء بالمعالجة المعيضة الستيروئيدية: لأن ذلك قد يُعجل في حدوث الأزمة الكظرية.

٣- تُعوض الهرمونات الجنسية بالأندروجينات والأستروجينات، كلاهما من أجل ضبط الأعراض وللوقاية من المشاكل طويلة الأمد المرتبطة بالعوز (مثال: ترقق العظام).

٤- عند الرغبة بالإنجاب تُنبه الوظيفة القندية:

أ- مباشرة بالموجهة القندية الميشيمائية الإنسانية (HCG التي تعمل كما يعمل LH)، أو بموجهات قندية تركيبية حيوية أو مُنقاة.

ب- أو على نحو غير مباشر بالهرمون المطلق للموجهة القندية النبضاني (GnRH - الذي يعرف أيضاً بالهرمون المطلق للهرمون الملوتن - LHRH).

٥- تُعطى المعالجة بهرمون النمو في مرحلة نمو الطفل. وبإشراف اختصاصي الغدد الصم لدى الأطفال.

وفي البالغين المصابين بعوز هرمون النمو تؤدي المعالجة بهرمون النمو أيضاً إلى تحسن تركيب الجسم وتحمل العمل والصحة النفسية، وإلى تراجع اضطرابات الشحوم التي يرافقها خطورة قلبية وعائية عالية، وقد يؤدي هذا إلى فائدة عرضية مهمة في بعض الحالات.

كل هذه العلاجات باهظة الثمن وتحتاج إلى فترة علاج طويلة، ويجب أن تُجرى في وحدات اختصاصية.

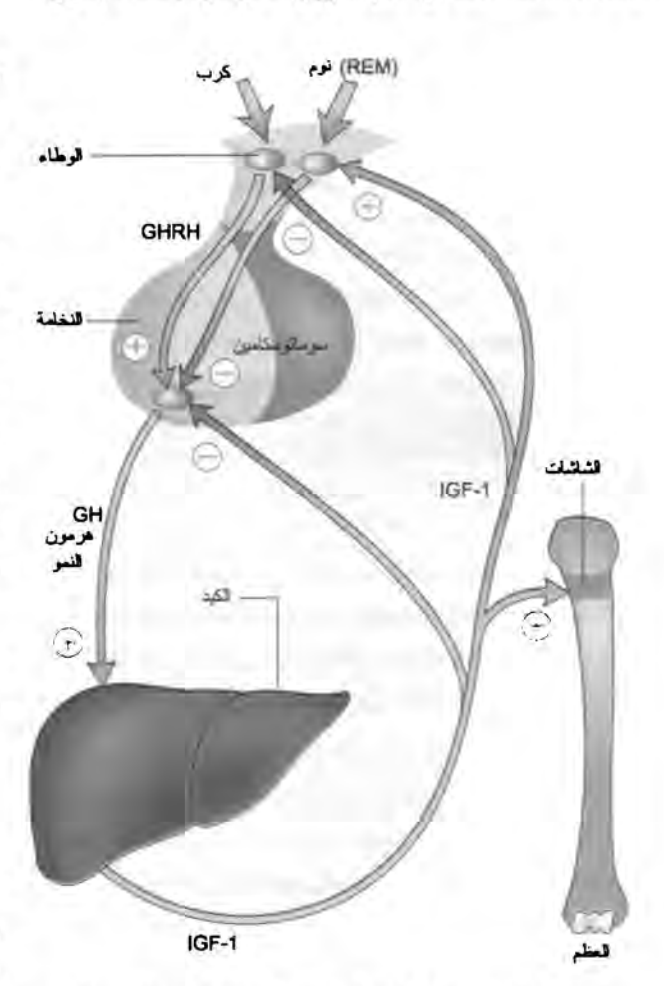
أمراض النخامى - اضطرابات النمو

عماد حمودة

فيزيولوجيا هرمون النمو ومراقبته:

هرمون النمو (GH) هو عامل الغدة النخامية المسؤول عن تحريض نمو جسم الإنسان. يُحَرَّض إفرازه من قِبَل الهرمون المطلق لهرمون النمو (GHRH)، المنطلق من الوطاء hypothalamus إلى الجهاز البابي portal system؛ كما أنه يقع تحت مراقبة مثبطة له عبر هرمون السوماتوستاتين.

يفرز هرمون النموّ على نحو متقطع، في الليل على نحو رئيسٍ وخاصة في أثناء مرحلة نوم الريم rapid eye movement (REM)، ويزداد تواتر نبضات إفرازه



الشكل (١) ضبط هرمون النمو (GH) وعامل النموّ المشابه للإنسولين ١ (IGF-1).
يُفرز هرمون النمو النخامي بضابط مزدوج مؤلف من GHRH والسوماتوستاتين. ينبه هرمون النمو إفراز (IGF-1) في الكبد وفي أماكن أخرى. يؤثر (IGF-1) محيطياً في نمو العظم، ويمارس ارتجاعاً سلبياً على الوطاء والنخامى.

وحجمه في مرحلة تعاظم النمو growth spurt في أثناء المراهقة، ثم يهبط بعد ذلك. ينبه كلٌ من الإجهاد الحاد والتمارين الرياضية إطلاق هرمون النمو، في حين يثبط فرط سكر الدم إفرازه في الشخص السوي.

١- النمو الطبيعي normal growth:

تشارك في نمو الإنسان الخطي linear growth **عوامل أخرى غير هرمون النمو، وهي:**

أ- العوامل الوراثية: فأطفال الأبوين القصيرين سيكونون غالباً قصيري القامة، والعكس صحيح.

ب- العوامل الغذائية: المغذيات يجب أن تكون متوافرةً بكمية كافية. قد يحدث اختلال في النمو بسبب الحمية غير الكافية أو بسبب مرض في الأمعاء الدقيقة كالداء البطني coeliac disease.

ج- الصحة العامة: من الأرجح أن يضعف النمو بسبب أي مرضٍ جهازيّ متقدم في أثناء الطفولة (كأمراض الكلى المزمنة أو الأخماج المزمنة).

د- تخلف النمو داخل الرحم intrauterine growth retardation: ينمو هؤلاء الأطفال غالباً نمواً سيئاً على المدى البعيد، في حين ينمو أطفال الخداج البسيط simple prematurity عادةً نمواً طبيعياً، وهناك بعض الدلائل على أنّ انخفاض وزن الولادة قد يُؤهب لاحقاً خلال الكهولة لفرط الضغط الشرياني والداء السكري ومشكلات صحية أخرى.

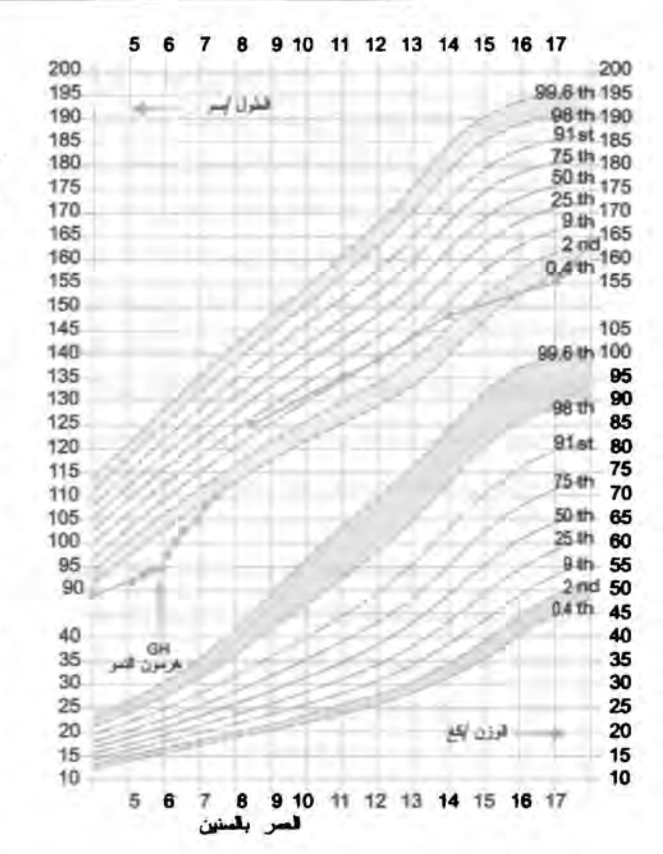
هـ- الحرمان الانفعالي emotional deprivation والعوامل النفسية: هذه العوامل تضعف النمو بآلياتٍ معقدةٍ وغير مفهومة تماماً، يُحتمَل أنها ترتبط بنقصٍ مؤقتٍ في إفراز GH.

تقييم النمو assessment of growth:

توجد في عدد من الدول خرائط نمو تُظهر قيم طول الأطفال الطبيعيين وأوزانهم. ويجب أن يقاس الطول على نحو مثالي، في الوقت نفسه من اليوم، وبالميزان نفسه، ومن قبل الشخص نفسه (الجدول ١).

هناك على العموم ثلاثة أطوار متداخلة للنمو: المرحلة الطفلية (٠-٢ سنة)، التي يبدو أنها تعتمد على نحو كبير على الركائز (الغذاء)؛ مرحلة الطفولة (من ٢- إلى البلوغ)، التي تعتمد إلى حدّ كبيرٍ على هرمون النمو؛ ومرحلة المراهقة -(هبّة النمو growth spurt)- التي تعتمد على هرمون النمو

١- السوابق: - سجلات الحمل. - معدل النمو (السجلات المنزلية والمدرسية). - المقارنة مع الأقران في المدرسة أو العائلة. - تغيّر المظهر (صور قديمة). - تغيّر مقاس الحذاء، القفازات، القبعة أو تكرار مراحل النمو السريع. - سن ظهور شعر العانة، والأثداء، وبَدْءُ الإحَاضَة.
٢- العلامات الجسمية، وهي: - دلائل مرض جهازي systemic disease. - قياسات الجسد، والحجم، والوزن النّسبيّ، وتناسب مدى الباع مع الطول. - ثخانة الجلد، تباعد ما بين الأسنان interdental separation. - الملامح الوجهية. - أيادٍ وأقدامٌ مِسْحاتيّة spade hands/feet. - درجة الصفات الجنسية الثانوية.
الجدول (١) تقويم مشكلات النمو والتطور development



الشكل (٢)

خريطة الطول للصبية. الطفل (أ) يمثل مسار طفلٍ مصاب بقصور النخامى، عولج بداية بالكورتيزول والثيروكسين، لكنه أبدى تحسن النمو فقط بعد المعالجة بهرمون النمو. الطفل (ب) يمثل مسار طفل مصاب بتأخر نمو بنيوي constitutional growth delay غير معالج.

والهرمونات الجنسية.

إنّ قياس سرعة الطول height velocity أكثر فائدةً من قياس الطول الحالي، فهي تتطلب إجراء قياسين على الأقل، متباعدين ببضعة أشهر، والأمثل أخذ عددٍ من القياسات المتتابعة. تدل سرعة الطول على معدل النمو الجاري (سم بالسنة)، في حين يتعلق الطول المأخوذ الآن إلى حد كبير بالنمو السابق.

تُستخدم أحراز الانحراف المعياري standard deviation scores القائمة على مدى الانحراف عن المعيار المثالي بالنسبة إلى العمر- الجنس age-sex norms، على نطاقٍ واسع، فهي تعد- إضافةً إلى سرعات النمو- أكثر دقةً من الخرائط البسيطة في تقويم النمو. كما تسمح برامج الحاسوب في حساب كثيرٍ من هذه المَنَاسِب indices.

ومن الممكن توقع ما سيكون عليه طول طفل ما على نحو تقريبي بمعرفة طول أبويه استناداً إلى المعادلتين التاليتين:

للصبي: $\left[\frac{\text{(طول الأم + ١٤ سم (٥.٥ إنش) + طول الأب)}}{٢}\right] =$

للبنت: $\left[\frac{\text{طول الأب - ١٤سم (٥.٥ إنش) + طول الأم}}{٢}\right]$

لذلك، مع أبٍ طوله ١٨٠سم وأم ١٥٤سم، فإنّ الأطوال المتوقعة هي: للصبي ١٧٤سم، و١٦٠سم للبنت.

٢- فشل النمو: قصر القامة:

حينما يشتكي الأطفال أو آباؤهم من قصر القامة، فيجب تركيز الانتباه على ما يلي:

أ- تأخر النمو داخل الرّحم، الوزن والعمر الحملي حين الولادة.

ب- احتمال وجود مرضٍ جهازي، أيّ جهاز: ولاسيما أمراض المعي الدقيق.

ج- بيّنة على وجود شذوذات هيكلية، أو صبغية، أو أي شذوذاتٍ خلقيةٍ أخرى.

د- الحالة الصماوية وخاصة الغدة الدرقية.

هـ- المدخول القوتي dietary intake واستخدام الأدوية، وخاصة الستيرويدات للربو.

و- مشكلاتٌ انفعالية أو سيكولوجية أو عائليةٌ أو مدرسية.

يجب جمع سجلات الطول والوزن من المدرسة ومن عيادة الممارس العام ومن المنزل إذا أمكن: لتسمح بحساب سرعة النمو. وحين عدم توافر هذه السجلات، يجب إعدادها في الفترة القادمة. ومن المستبعد لطفلٍ ذي نموٍ طبيعيٍ أن يكون لديه إصابةٌ بمرضٍ صماوي مهم، والسبب الأكثر شيوعاً لقصر القامة في مثل هذه الحالة هو تأخر بلوغي أو بنيويpubertal or constitutional delay. ومع ذلك، فإنّ انخفاض سرعة النمو- من دون وجود سبب جهازيّ واضح- يستدعي استقصاءً أكثر. ويشير انقطاع النمو المفاجئ إلى مرض جسمي مهمّ: وإذا لم تكن هناك شذوذاتٌ معديةٌ معويةٌ أو تنفسيةٌ أو كلوية أو هيكليةٌ واضحةٌ، يكون الورم الدماغيّ أو قصور الدرقية هو الاحتمال الأرجح.

وعلى كل حال يجب إجراء تقييم صماوي كامل للأطفال بطيئي النمو. في **الجدول ٢** تبدو ملامح أكثر الأسباب شيوعاً لفشل النمو.

وحين يكون التأخير البنيوي ظاهراً على نحو واضح في زمن البلوغ، وتتطلب الأعراض تدخلاً طبياً: يمكن تسريع النمو بإعطاء جرعاتٍ منخفضةٍ جداً من الستيروئيدات الجنسية في مسافاتٍ من ٣ إلى ٦ أشهر.

الاستقصاءات:

حين استبعاد الأمراض الجهازية، يجب أن يتضمن الاستقصاء:

أ- اختبارات وظائف الدرق: مستوى TSH في المصل وT4 الحر لاستبعاد قصور الدرقية.

ب- حال هرمون النمو GH status: المستويات الأساسية basal levels قليلة الفائدة، مع أنّ قياس هرمون النمو في البول قد تكون له قيمة في المسح screening. تشمل الاختبارات الديناميكية استجابة هرمون النمو للأنسولين (المعيار الذهبي)، وللغلوكاغون، وللأرجينين، وللتمارين الرياضية وللكلونيدين. يجب أن تُجرى هذه الاختبارات في مراكز خبيرة بإجرائها وقراءة نتائجها. تعتمد الاستجابات الطبيعية على الاختبار وعلى مقايسة هرمون النمو GH) assay) المستخدمة.

ج- مستويات الدم لعامل النمو المشابه للأنسولين١ (IGF-1) والبروتين الرابط ٣ (IGF-BP3) التي تدل على وجود نقصٍ في إفراز هرمون النمو.

د- تقييم عمر العظم assessment of bone age: يسمح التصوير الشعاعيّ لليد وللمعصم بتقييم عمر العظم مقارنةً بالمخططات المعيارية.

هـ- التنميط النوويّ في الإناث karyotyping in females: حيث تترافق متلازمة تيرنر Turner's syndrome مع قصر قامةٍ يُعتقد أنّه ناجمٌ عن عيبٍ في جين قصر القامة short stature homeobox gene **(SHOX)** الذي له شأن في النمو غير المرتبط بهرمون النمو.

المعالجة:

يجب معالجة العلل الجهازية، كما يجب معالجة قُصور الدَّرَقِيَّة الأَوَّلِيّ بالليفوثيروكسين levothyroxine. في قصور هرمون النمو يعطى هرمون النمو المأشوب recombinant GH سوماتروبين somatropin بشكل حقناتٍ ليليةٍ بجرعات (٠,١٧-٠,٣٥ ملغ/كغ) أسبوعياً. المعالجة مكلفة، لذا وجب الإشراف عليها من قبل مراكز خبيرة.

أما المعالجة بهرمون النمو لمن يسمون بأطفال القصر الطبيعي short normal: فلم يثبت أنها تؤدي إلى زيادة ذات شأن على الطول النهائي. في متلازمة تيرنر، يفيد إعطاء جرعات كبيرة من هرمون النمو في زيادة الطول النهائي، ولاسيما بالترافق مع جرعاتٍ منخفضةٍ جداً ومناسبة من هرمون الإستروجين المعاوض.

السبب	القصة العائلية	نموذج النمو، الملامح السريرية والبلوغ	العمر العظمي	الملاحظات
التأخر البنيوي	موجودة غالباً	بطيء منذ الولادة، غير ناضج، لكنه مناسب مع بلوغ متأخر ولكن تلقائي.	متأخر على نحو متوسط.	غالباً من الصعب تفريقه عن قصور الهرمون.
قصر القامة العائلي	إيجابية	بطيء منذ البداية، سريرياً طبيعي مع بلوغ طبيعي.	طبيعي	يحتاج إلى قياس أطوال أفراد العائلة. سرعة النمو طبيعية.
قصور هرمون النمو	نادرة	نمو بطيء، غير ناضج، غالباً فرط الوزن مع بلوغ متأخر.	متأخر على نحو متوسط، يزداد مع الوقت.	الاستقصاء والمعالجة المبكرة أمر أساسي. ازدياد الشك حين يكون الطفل مترهلاً.
قصور الدرقية الأوّليّ	نادرة	نمو بطيء، غير ناضج مع بلوغ متأخر.	متأخر على نحو متقدم.	قياس THS، T4، في جميع حالات قصر القامة. العلامات السريرية الوصفية غير واضحة.
أمراض المعي الدقيق	أحياناً	بطيء، غير ناضج، غالباً نحيل نسبة إلى الطول، بلوغ متأخر.	متأخر	إسهال و/أو فقر الدم كبير الكريات. لا توجد أعراض هضمية أحياناً.

الجدول (٢) الملامح السريرية لأكثر الأسباب شيوعاً لقصر القامة

وهناك حالاتٌ عائلية من المقاومة لهرمون النمو بسبب شذوذٍ في مستقبلة هرمون النمو (قزامة نمط لارون Laron-type dwarfism)، وصفت بدقة. هي حالات نادرة جداً، لكنها قد تستجيب إلى المعالجة بعامل النمو المشابه للإنسولين ١ الاصطناعي (synthetic IGF-1).

٣- طول القامة:

أكثر الأسباب شيوعاً لطول القامة هي الأسباب الوراثية (الوالدان طويلان)، ومجهولة السبب (البنيوية)، أو النمو المبكر early development. وقد يكون السبب أحياناً ناجماً عن فرط الدرقية.

ومن الأسباب الأخرى: شذوذاتٌ صبغية (مُتَلازِمَةُ كلاينفيلتر، متلازمة مارفان)، أو شذوذاتٌ استقلابية. تُعدّ زيادة إفراز هرمون النمو سبباً نادراً جداً، وعادة ما يكون واضحاً سريرياً.

أمراض النخامى - متلازمات فرط إفراز النخامى

نزار الباش

أولاً- ضخامة النهايات والعملقة acromegaly & gigantism:

يفرز هرمون النمو growth hormone (GH) من الفص الأمامي للنخامى، وهو ينشط عمليات النمو (الهيكل العظمي والأنسجة الرخوة)، ولكي يؤثر في الخلية يحتاج إلى وسيط يسمى الـ somatomedins C أو ما يعرف بعوامل النمو الشبيهة بالإنسولين insulin- like growth factors (IGF) ، وهي مجموعة من البروتينات يتم تركيبها في الكبد والعظام، ومن أهمها الـ IGF1 الذي له شأن رئيس في تحريض الخلايا؛ وبالتالي ظهور تأثير هرمون النمو.

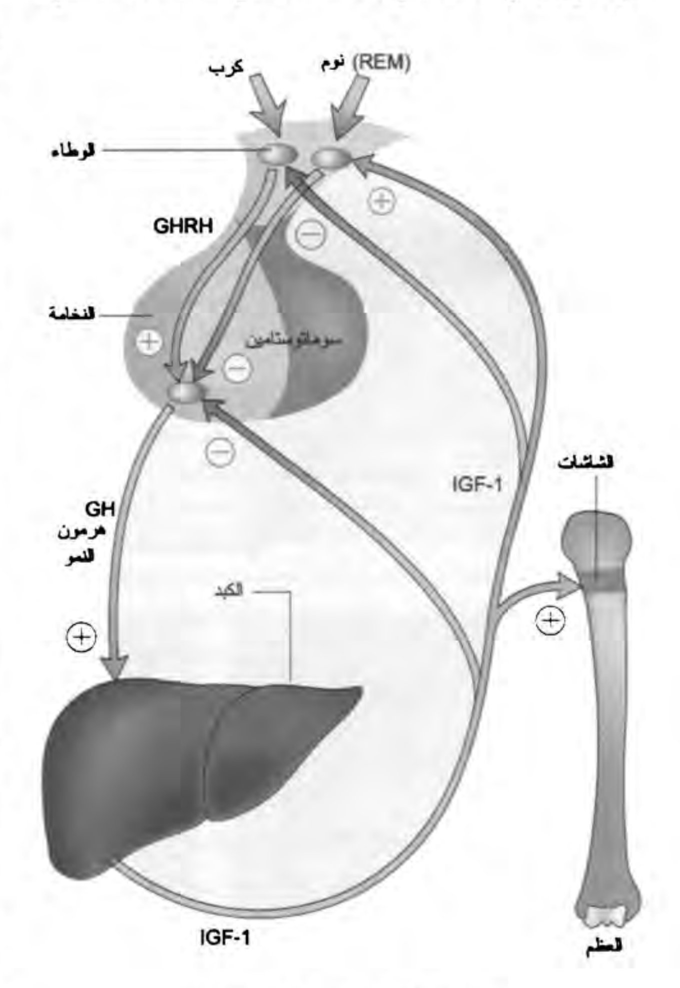
إن إفراز هرمون النمو وعمله على نحو طبيعي ضروري لنمو جسم الأطفال، كما أن له شأناً فيزيولوجياً مهماً في البالغين؛ إذ يساعد على المحافظة على الكتلة العضلية والحيوية والحالة النفسية.

ضخامة النهايات والعملقة: تؤدي زيادة إفراز هرمون النمو قبل انغلاق المشاشات العظمية (أي في الأطفال) إلى مرض العملقة. وتؤدي زيادة إفرازه بعد انغلاق المشاشات العظمية (أي في البالغين) إلى مرض ضخامة النهايات. وتعزى كلتا الحالتين إلى ورم نخامي في ٩٩٪ من الحالات، ونادراً ما يكون السبب فرط التنسج النخامي الشامل. وتقدر نسبة حدوث ضخامة النهايات بـ ٣-٤ حالات/مليون/سنة، وتقدر نسبة الانتشار العالمية بـ ٥٠-٦٠ حالة بالمليون.

الأعراض والعلامات السريرية:

يوضح الجدول (١) أعراض ضخامة النهايات وعلاماتها:

يؤدي تطور المرض البطيء إلى التأخير في تشخيصه (إذ قد تمضي عشر سنوات على بدء المرض قبل أن يشخص). ويتظاهر المرض في ثلث المرضى بتغيرات المظهر الخارجي، ولدى ربعهم بإصابة الساحة البصرية أو الصداع، وقد



الشكل (١) آلية عمل هرمون النمو



الشكل (٢) العملقة

الأعراض السريرية	العلامات
تغيرات الشكل	زيادة بروز الجبين والذقن
ضخامة اليدين والقدمين	ضخامة اللسان
صداع	شعرانية
فرط التعرق	جلد سميك ومدهن
الوهن	يدان مثل المجارف
زيادة الوزن	قدمان عريضتان
تباعد الطمث أو انقطاعه	متلازمة نفق الرسغ
ثر الحليب	رتوج قولونية
عنانة أو نقص الشبق (كرع libido)	ثر الحليب
بحة الصوت	وذمة
السلعة الدرقية	تحدد الساحة البصرية
ضيق النفس	فرط الضغط الشرياني
الألم الواخز في اليدين	قصور القلب
البوال والسهاف	إصابة مفصلية
الضعف العضلي	اعتلال عضلي داني
الآلام المفصلية	بيلة سكرية
أعراض قصور النخامى	علامات قصور النخامى

الجدول (١) أعراض ضخامة النهايات وعلاماتها

يشخص المرض أحياناً بسبب وجود تظاهرات سريرية أخرى مثل: الاضطرابات الهضمية، والداء السكري، وفرط الضغط الشرياني، والإصابة السنية، والإصابة الجلدية، وتوقف التنفس في أثناء النوم. لذلك يجب حين الاشتباه بهذا التشخيص استكمال الدراسة: ولاسيما حين تترافق تلك العلامات وأعراض موجهة نحو المرض مثل: فرط التعرق، والصداع، ووذمة الأنسجة الرخوة، وهي علامات تدل على فرط إفراز هرمون النمو. ومن الشائع حدوث الصداع وحده في ضخامة النهايات، وقد يكون شديداً جداً حتى في الأورام صغيرة الحجم، ولكنه غالباً ما يتحسن بعد المعالجة الجراحية أو الدوائية.

الاستقصاءات المخبرية:

يبقى إفراز هرمون النمو نبضانياً، لكن شدة النبضات وتواترها تصبح أكبر وأشد، كما أن الاستجابة لاختبارات التثبيط تصبح غير طبيعية:

١- **معايرة هرمون النمو القاعدي:** قد يسمح المستوى شديد الانخفاض (غير قابل للقياس) من هرمون النمو بنفي مرض ضخامة النهايات. لكن المستوى الطبيعي أو المستوى الذي يمكن قياسه - ولو كان على الحد الأدنى - لا يسمح بنفي التشخيص: لأن مستوى هرمون النمو في البالغين



(الشكل ٣) وجه شخص مصاب بضخامة النهايات

يكون طبيعياً بين النبضات (أقل من ١ ميكرو وحدة/ل) طوال اليوم عدا في أثناء النبضة الفيزيولوجية أو الشدة.

٢- معايرة هرمون النمو بعد اختبار تحمل السكر: يعد عدم حدوث تثبيط الـ GH بعد الاختبار مشخصاً (ما لم ينخفض هرمون النمو إلى ما دون ١ ميكرو وحدة/ل). وفي بعض الحالات تكون الاستجابة معاكسة؛ أي يحدث ارتفاع الـ GH عوضاً عن التثبيط. وهناك ٢٥٪ من حالات ضخامة النهايات يكشف فيها السكري في أثناء اختبار تحمل السكر.

٣- مستوى عامل هرمون النمو المشابه للإنسولين (IGF-1): يكون مرتفعاً دائماً في ضخامة النهايات، ومعايرة الـ IGF-1 في المصل مرة واحدة تعكس متوسط مستوى الـ GH خلال الـ ٢٤ساعة. أما حين وجود مستوى طبيعي من الـ IGF-1 ومستوى دون الـ ٥ ميكرو وحدة/ل (٢,٥ نانو غرام/ل) من GH فيمكن نفي مرض ضخامة النهايات حين يكون احتمال وجوده ضعيفاً سريرياً.

٤- فحص الساحة البصرية: تكشف فيه الإصابة بالعمى الشقي hemianopsia الشائعة.

٥- تصوير النخامى بالمرنان: إذا كانت الفحوص السابقة غير طبيعية: فإن التصوير بالمرنان يظهر الورم النخامي في أغلب الأحيان.

٦- وظيفة النخامى: من الشائع حدوث قصور نخامى أمامي شامل أو جزئي، ويتظاهر ذلك بإصابة المحاور النخامية الأخرى.

٧- البرولاكتين prolactin: قد يشاهد ارتفاع البرولاكتين



ب

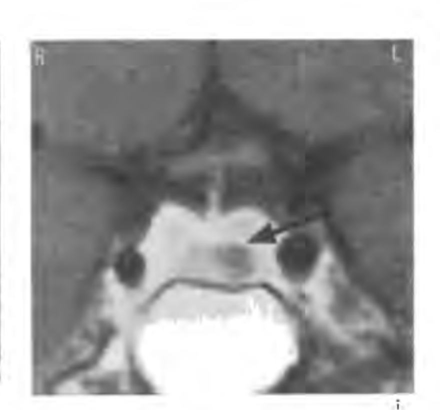
يمين

يسار

VA 6/18

VA 6/9

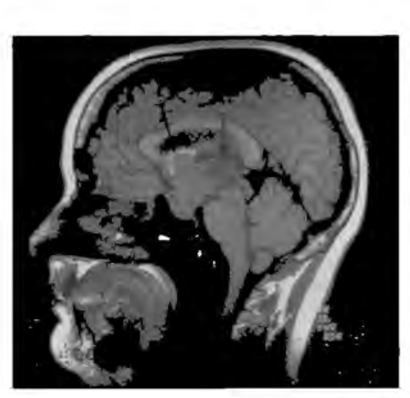
الشكل (٤) فحص الساحة البصرية



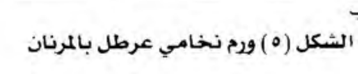
أ



ب



ج



الشكل (٥) ورم نخامي عرطل بالمرنان

في ٣٠٪ من الحالات ارتفاعاً طفيفاً أو متوسطاً. وفي بعض الأحيان قد يكون الورم مختلطاً (يفرز الـ GH والبرولاكتين معاً).

التدبير والعلاج:

إن عدم معالجة ضخامة النهايات يخفض البقيا على نحو ملحوظ. وتحدث معظم الوفيات بسبب قصور القلب الناجم عن أمراض الأوعية الإكليلية وارتفاع الضغط الشرياني. وهنالك عدا ذلك زيادة في نسبة الوفيات الناجمة عن الأورام السرطانية، ومنها على نحو خاص أورام الأمعاء الغليظة، ولذلك تستطب المعالجة في جميع الحالات عدا المسنين أو المرضى الذين يشكون من تغيرات مرضية ضئيلة جداً.

والهدف العلاجي هو الوصول إلى مستوى هرمون النمو دون الـ ٥ ميكرو وحدة/ل (٢,٥ نانو غرام/ل) ومستوى طبيعي من الـ IGF1، وهما المشعران الرئيسيان لمتابعة المرضى ومعرفة حدوث الشفاء، وهو أمر بطيء، وقد لا يتحقق في جميع المرضى. ويؤدي الشفاء - إن حصل - إلى خفض مستوى الوفيات إلى المستوى الطبيعي بحسب ما أظهرته العديد من الدراسات.

وحين يوجد قصور النخامى يجب أن يعوض علاجياً بالدواء المناسب، وكذلك الأمر حين وجود سكري أو فرط ضغط شرياني مرافقين: فإنه يجب معالجتهما بالطريقة المناسبة، وهما يتحسنان عادة حين تعالج ضخامة النهايات.

تنصح بعض المراكز المتخصصة بإجراء تنظير الأمعاء الغليظة متوالياً في جميع المصابين بضخامة النهايات لاستئصال السلائل polyps ولإنقاص خطر حدوث سرطان القولون.

١- الجراحة: الجراحة عبر الجيب الوتدي هي الخط العلاجي الأول والأفضل، وينجم عنها هجوع سريري في ٦٠-٩٠٪ من حالات الأورام الغدية المجهرية microadenoma، و٥٠٪ من حالات الغدومات العيانية macroadenoma. والمستويات العالية من الـ GH والـIGF1 تعدّ مؤشراً سلبياً لمدى نجاح العمل الجراحي. وتختلف أيضاً نسبة نجاح العمل الجراحي بحسب خبرة الجراح. أما التداخل الجراحي عبر الطريق الجبهي فنادراً ما يلجأ إليه (في حالات الغدوم الكبير).

وتستعمل الجراحة التنظيرية للدخول عبر الجيب الوتدي عن طريق الأنف في أكثر من ٩٠٪ من حالات ضخامة النهايات. ويعدّ هذا المدخل من الجراحات الأقل إحداثاً للرض والأكثر راحة للمريض والأفضل من حيث النتائج.

أهداف العلاج الجراحي:

أ- الحصول على نسب طبيعية من هرمون النمو المفرز بأسرع وقت. ويؤدي استئصال الأورام المفرزة لهرمون النمو استئصالاً كاملاً في الوقت الحالي إلى أفضل النتائج المرجوة وأسرعها.

ب- الحفاظ على وظيفة الغدة النخامية: وقد أصبح من الممكن الحفاظ على هذه الوظيفة الغدية بنسبة تتجاوز الـ ٩٠٪ من المرضى وبوساطة التقنيات الحديثة.

ج- الوقاية من النكس هو هدف آخر في تدبير ضخامة النهايات، وهو يحدث بنسبة ٠-١٩٪.

٢- المعالجة الدوائية: هناك ثلاثة مستقبلات هي هدف معالجة ضخامة النهايات: مستقبلات السوماتوستاتين النخامية ومستقبلات الدوبامين (D2) ومستقبلات هرمون النمو المحيطية:

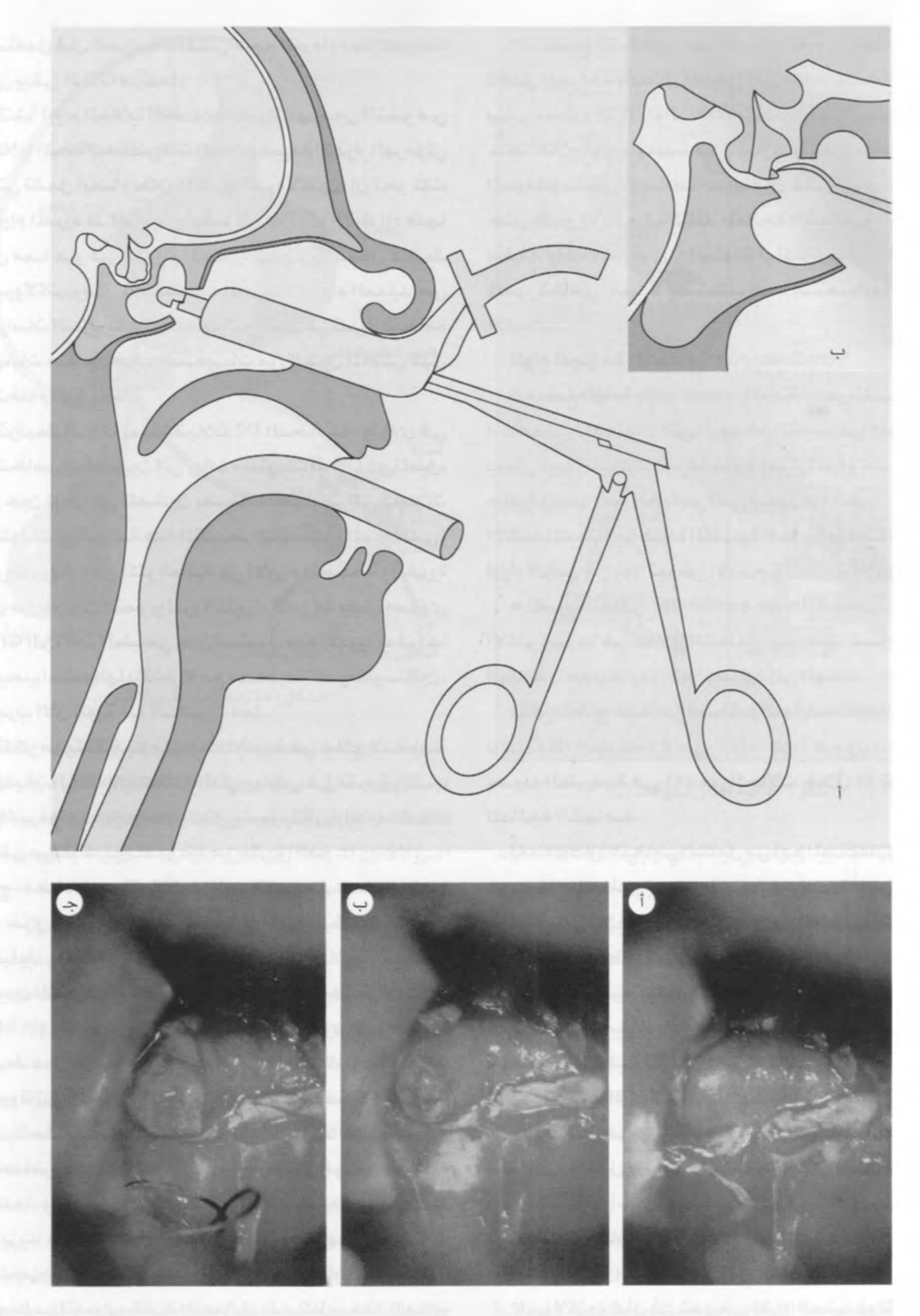
أ- ناهضات روابط مستقبلات السوماتوستاتين (SRLS): somatostatin receptor ligands agonists الـ octreotide والـ lanreotide مضاهيات تركيبية للسوماتوستاتين، وتعمل على نحو انتقائي في مستقبلات السوماتوستاتين. تستخدم هذه المركّبات على نحو واسع لمعالجة ضخامة النهايات دوائياً.

وقد صُنّع مركّب مديد التأثير يدعى **octreotide LAR** ذروة تأثيره بعد الحقن بين اليومين السابع والرابع عشر، وتستمر مستوياته مرتفعة ٢٠-٣٠ يوماً تقريباً: مما يسمح بإعطائه كل ٤ أسابيع في معظم المرضى بجرعة عضلية ١٠-٣٠ ملغ، ويعطى أحياناً بفواصل أكثر من ٤ أسابيع في بعض المرضى الذين تكون مستويات GH لديهم منخفضة.

lanreotide: وهو مركّب مشابه للمركّب السابق، ويستعمل كثيراً في أوربا.

فعالية العلاج: تتحسن الأعراض السريرية، وينكمش الورم بعد المعالجة، وقد أدى ذلك مع سهولة إعطاء المستحضرات المديدة المفعول إلى انتشار استخدام هذه المركّبات بصفة معالجة دوائية مساعدة قبل المعالجة الجراحية ومعالجة تالية بعد الجراحة لحالات استمرار ضخامة النهايات أو نكسها، أو معالجة أولية في المرضى الذين يرفضون الجراحة أو في المرضى الذين يصعب إجراء الجراحة لهم. وتعدّ SRLS جيدة التحمل، مع وجود بعض التأثيرات الجانبية التي تعدّ شائعة نسبياً مثل الاضطرابات الهضمية واضطراب سكر الدم.

ب- ناهضات (شادات) الدوبامين dopamine (DA) agonists: توثر ناهضات الدوبامين في المستقبل D2.



الشكل (٦)
التداخل الجراحي عبر الجيب الوتدي وشكل الورم قبل نزعه

ويستعمل قبل الجراحة لخفض حجم الورم أو بعد الجراحة حين يبقى الـ GH مرتفعاً.

تنشأ أورام الخلايا الجسمية المفرزة لهرمون النمو من الخلايا المحبة للحمض ذات الخلايا عديدة الإفراز الهرموني والتي تشمل أيضاً الخلايا المفرزة للبرولاكتين. إن نحو ثلث الأورام المفرزة للـ GH تفرز أيضاً الـ PRL ولو أن إفرازه فيها أقل مما هو في الأورام المفرزة للبرولاكتين فقط (البرولاكتينوما). شجعت هذه الحقيقة إجراء العديد من الدراسات السريرية على شادات الدوبامين في تدبير ضخامة النهايات منذ منتصف السبعينيات من القرن الماضي قبل استخدام الـ SRLS.

ترتبط الـ DA بمستقبلات D2 النخامية، وتؤدي في الأشخاص الطبيعيين إلى زيادة مستويات الـ GH في المصل، في حين تؤدي في المصابين بضخامة النهايات إلى تثبيط مستويات GH، وآلية هذا التثبيط التناقضي (العجائبي) غير معروفة، وهي أكثر فعالية في الأورام المختلطة (المفرزة لكل من هرمون النمو والبرولاكتين). نادراً ما يصل مستوى الـ GH إلى الحد الطبيعي حين تستعمل هذه الأدوية بمفردها بل يجب استعمالها بالمشاركة مع مضاهيات السوماتوستاتين. وتجرب الآن أدوية لها التأثيران معاً.

أكثر ما يستخدم من هذه الأدوية في علاج ضخامة النهايات الـbromocriptine الذي يعطى عن طريق الفم. والكابيرغولين cabergoline الذي يتميز بتأثيره المديد: لذلك يعطى مرة أو مرتين أسبوعياً عن طريق الفم.

ج- مضادات مستقبلات هرمون النمو: الـ pegvisomant هو جزيء هرمون النمو معدل وراثياً. وينافس الـ GH بارتباطه بالمستقبل الخاص به، ويمنع بذلك حدوث تأثير هرمون النمو في الخلية الهدف. فهو إذاً لا يخفض مستوى الـ GH أو حجم الورم، ولكن يخفض مستوى الـ IGF1 أي وسيط عمل هرمون النمو في ٩٠٪ من الحالات. ويمنع بذلك ظهور تأثيره المحيطي. يعطى هذا الدواء بجرعة ١٠-٣٠ ملغ/يومياً حقناً تحت الجلد، ويظهر تأثيره بعد عدة أسابيع بانخفاض مستوى الـ IGF1، في حين يبقى مستوى الـ GH مرتفعاً، وقد يزداد ارتفاعاً بسبب آلية التلقيم الراجع: مما قد يزيد من احتمال زيادة حجم الورم، ولهذا السبب لا يستحب استعماله في المرضى المصابين بأورام ملاصقة للتصالب البصري خشية انضغاطه. يستطب هذا العلاج فقط في الحالات التي يخفق فيها العلاج بمضادات السوماتوستاتين أو بعد الجراحة أو بعد المعالجة الشعاعية.

٣- تشعيع النخامى: تستطب المعالجة الشعاعية حين تخفق الجراحة بإيصال المريض إلى حالة الشفاء (أي حين يبقى مستوى الـ GH والـ IGF1 مرتفعين). ولا تستعمل عادة خط علاج أول، وغالباً ما تشارك والمعالجة بشادات السوماتوستاتين أو شادات الدوبامين على المدى المتوسط حتى ظهور الاستجابة لتلك المعالجة الشعاعية التي تعدّ بطيئة، وقد تمتد حتى ١٠ سنوات أو أكثر. وغالباً ما يرافقها قصور نخامي: مما لا يستطب معه استعمالها في سن الإنجاب.

أنواع الجراحة الشعاعية radiosurgery:

- **مبضع الغاما gamma knife (K.G):** وهي تقنية حديثة استحدثت بالاعتماد على التوضيع التجسيمي stereotaxy، يعطى فيها الكوبالت بجرعة عالية ومركزة بدقة كبيرة وخلال جلسة واحدة. من الخواص التي يتميز بها الكوبالت هي أن الأشعة المنبعثة عنه قليلة النفوذية: مما يجعله مثالياً لعلاج أورام الرأس من دون تعرض الأنسجة المجاورة للإشعاع.
- **المسرع الخطي linear accelerator:** تعدّ هذه التقنية الأكثر شيوعاً في العلاج الشعاعي، يتم فيها تسريع شكل الطاقة وتحديده، ومن ثم إيصالها إلى الهدف.

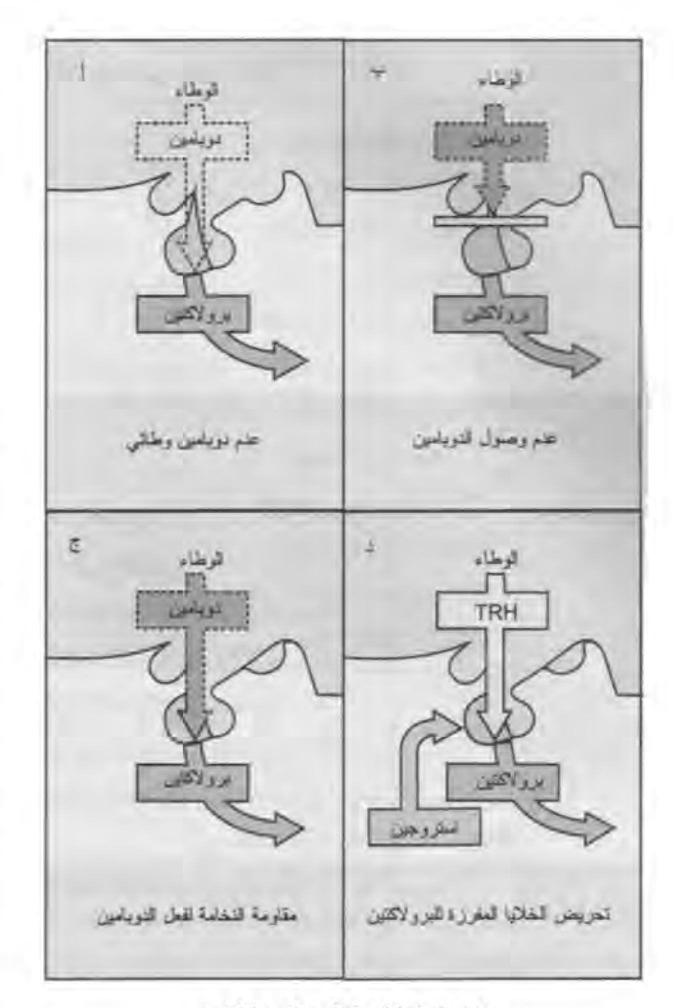
نتائج العلاج الشعاعي لضخامة النهايات: تظهر الدراسات بالـ (K.G) (بجرعة ٣١ جي- Gy3) عودة هرمون النمو إلى حدوده الطبيعية في ٩٦٪ من الحالات خلال ٢٤ شهراً بعد المعالجة الشعاعية.

يعدّ القصور النخامي الشامل من أهم المضاعفات الناجمة عن العلاج الشعاعي لضخامة النهايات، إذ إن ٢٩٪ من المرضى سيحتاج إلى علاج معيض بعد ٥ أعوام من المعالجة الشعاعية، و٥٨٪ منهم سيحتاج إلى هذه المعالجة بعد ١٥عاماً. كما تصاب الأعصاب القحفية: وأهمها إصابة العصب البصري، ويزداد هذا الاحتمال مع ازدياد جرعة الأشعة المعطاة. أما إصابة الأعصاب القحفية الأخرى: فهي عادة عابرة.

ثانياً- فرط البرولاكتين hyperprolactinemia:

البرولاكتين هرمون متعدد الببتيدات كبير الحجم، تفرزه النخامى. ويعمل بوساطة مستقبل عبر الغشاء (JAK2) وبوساطة آليات أخرى. ويخضع إفراز البرولاكتين إلى تثبيط دائم من الدوبامين المفرز من المهاد، ويعدّ الـ TRH من محرضات إفراز البرولاكتين: ولكن بدرجة أقل.

للبرولاكتين شأن في تحريض إفراز الحليب. ولكن ليس له شأن في نمو نسيج الثدي الغدي، كما أنه يخفض من نشاط المناسل: إذ يؤثر في إفراز الـ GH-RH النبضي، ويثبط

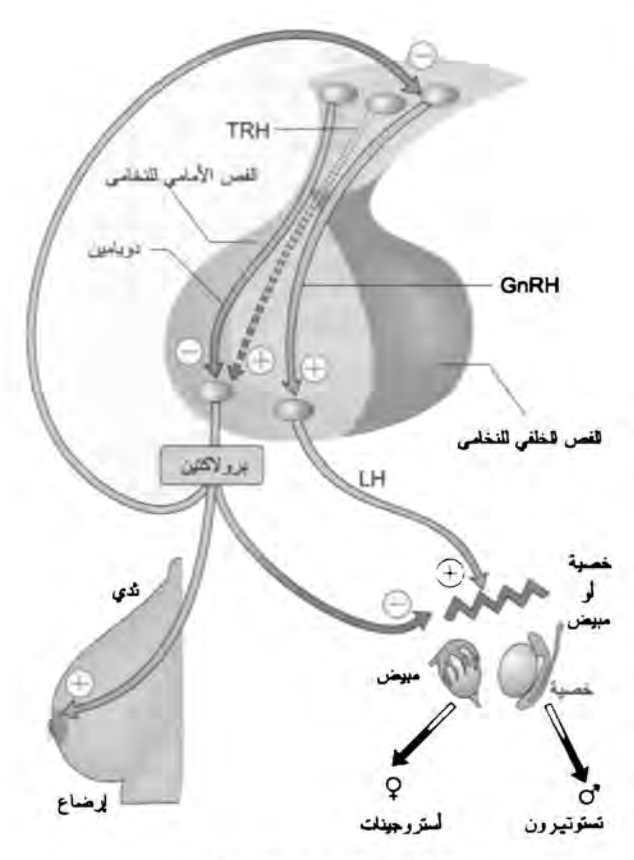


الشكل (٧) آلية إفراز البرولاكتين

بدرجة أقل التأثير المبيضي أو الخصيوي لـ LH؛ مما قد يحدث قصوراً قندياً حتى لو كان المحور النخامي القندي سليماً. يحدث فرط البرولاكتين الفيزيولوجي في أثناء الحمل والإرضاع وحين الشدة الكبيرة، وكذلك في أثناء النوم أو الجماع، ويختلف مستوى فرط البرولاكتين بحسب السبب. شأن البرولاكتين خارج الحمل والإرضاع غير معروف بدقة حتى الآن. وهناك بعض الدراسات التي تشير إلى وجود علاقة بين مستوى البرولاكتين المرتفع واحتمال حدوث سرطان الثدي؛ مما أدى إلى الاهتمام بمحاولة تطوير مضادات لمستقبلات البرولاكتين.

أسباب فرط البرولاكتين:

هناك أسباب عديدة تشمل الأورام الغدية المفرزة للبرولاكتين والأورام الغدية المشتركة التي تفرز البرولاكتين وهرمون النمو مثل: انضغاط سويقة النخامى بسبب الأورام الغدية النخامية والكتل الأخرى والمبيض متعدد الكيسات وقصور الدرق، وهناك أسباب أخرى نادرة مبينة في الجدول ٢).



الشكل (٨) آلية إفراز البرولاكتين

يعدّ الارتفاع الضعيف واللاعرضي للبرولاكتين ٤٠٠-٦٠٠ /ميكرو وحدة/ل فيزيولوجياً. أما المستويات التي تزيد على ذلك فتحتاج إلى تشخيص السبب. وحين يبلغ مستوى البرولاكتين الـ ٥٠٠٠/ميكرو وحدة/ل: فيجب التفكير بوجود ورم غدي نخامي مفرز للبرولاكتين وتحريه.

العلامات السريرية:

فرط البرولاكتين يحرض إنتاج الحليب بالثدي، ويثبط الـ Gn-RH وإفراز موجهات القند (FSH، LH) بالتحديد. ووجوده يرافقه عادة العلامات المبينة في (الجدول ٣).

الاستقصاءات:

يجب تأكيد حالة فرط البرولاكتين بمعايرات متكررة، وبعد نفي الأسباب الفيزيولوجية والدوائية قد يُحتاج لاحقاً إلى إجراء فحوص إضافية:

١- فحص الساحة البصرية.

٢- نفي قصور الدرق.

٣- دراسة وظيفة النخامى الأمامية جيداً حين وجود مؤشرات لقصور النخامى أو علامات شعاعية لوجود ورم نخامي.

٤- حين احتمال وجود ورم نخامي من الضروري تصوير

١- تحريض مباشر للخلايا النخامية المفرزة للهرمون: **أ- زيادة الإستروجينات:** ● الحمل. ● موانع الحمل الفموية. ● متلازمة المبيض متعدد الكيسات (PCOs). **ب- التحريض العصبي:** ● تحريض حلمة الثدي. ● رضوض الصدر وجراحته. ● الحلأ النطاقي herpes zoster. **٢- التحريض بالـ TRH:** أ- قصور الدرق الأولي. ب- اضطراب بتثبيط الدوبامين لتحرر البرولاكتين. ج- نقص الدوبامين بالمهاد: أدوية مثل: reserpine - α methyldopa. د- لجم مستقبلات الدوبامين على الخلايا المفرزة للبرولاكتين: أدوية: phenothiazine ومضادات الاكتئاب. ● مضاهيات الدوبامين ●sulpiride, metoclopramide **٣- اضطراب مهادي نخامي أولي:** **أ- مهادي:** ● ورم قحفي بلعومي. ● الساركوئيد والأمراض الحبيبية. **ب- نخامي:** ● فرط برولاكتين مجهول السبب. ● ورم نخامي مجهري. ● ورم نخامي عياني. ● انقطاع سويقة النخامى. ● متلازمة السرج التركي الفارغ. **٤- أسباب متفرقة:** ● قصور الكلية. ● بعض الأدوية: verapamil - cimetidine - المورفينات.
الجدول (٢) أسباب نادرة لفرط البرولاكتين

النخامى بالمرنان، وهو فحص مرغوب في كل الحالات التي يكون فيها مستوى البرولاكتين أعلى من ١٠٠٠/ميكرو وحدة/ل. ويشخص الورم الغدي العياني بالمرنان حين يتجاوز حجم الورم ١٠ملم، ويشخص الورم الغدي المجهري حين يكون حجمه أقل من ذلك.

٥- حين تكشف كتلة في النخامى مصادفة بالمرنان: يساعد مستوى البرولاكتين على تحديد طبيعة هذه الكتلة أورم غدي مفرز للبرولاكتين هي أم لا. وفي الأورام غير المفرزة يكون ارتفاع البرولاكتين أقل، ويضغط في هذه الحالة سويقة النخامى (مما يسبب انقطاع وصول الدوبامين للنخامى).

٦- قد يكون مستوى البرولاكتين مرتفعاً في بعض الأشخاص: لكن من دون أعراض سريرية، وفي هذه الحالة

النساء	الرجال
١- قبل انقطاع الطمث: ● ثر حليب ٣٠-٨٠٪ *. ● نقص الكرع libido. ● عدم انتظام الطمث. ● انقطاع طمث أو عقم. ● تأخر البلوغ أو توقف البلوغ في اليافعين. ● انخفاض الكثافة العظمية. **٢- بعد سن الضهى:** ● أعراض غير وصفية. ● صداع. ● اضطراب الرؤية. ● ثر الحليب نادر.	● تثدٍ. ● ثر حليب نادر. ● عنانة ونقص الكرع. ● قلة الخصوبة أو العقم. ● نقص الكتلة العظمية. ● صداع. ● اضطراب الرؤية **. ● اضطراب وظيفة النخامى الأمامية.

الجدول (٣) العلامات السريرية لفرط البرولاكتين

*** ليس كل حالات ثر الحليب ناجمة عن فرط البرولاكتين، بل هناك أسباب أخرى لثر الحليب غير معروفة جيداً أو ما يسمى بثر الحليب مع برولاكتين طبيعي وكذلك حالات إصابات القنوات الغدية المفرزة للحليب بالثدي.**

**** بسبب تأخر التشخيص وإصابة الساحة البصرية.**

يجب التفكير بفرط الـ macroprolactin: وهو هرمون ذو وزن جزئي عالٍ ناجم عن مركَب البرولاكتين المرتبط بالـ IgG وهو غير فعال. ويتم تشخيص الحالة بترسيب الـIgG بإضافة الـ polyethylene glycol، وتصبح معايرة البرولاكتين بعدها صحيحة.

العلاج:

يجب أن يعالج فرط البرولاكتين حتى لو كان انقطاع الطمث مقبولاً (حين عدم وجود رغبة بالحمل) لتفادي التأثيرات على المدى الطويل. وكذلك الحال بالنسبة إلى الرجال. باستثناء الحالات التي يكون فيها مستوى البرولاكتين بين ٤٠٠-١٠٠٠ ميكرو وحدة/ل: والطمث طبيعياً في الإناث: ومستوى التستوستيرون طبيعياً في الذكور. وفي النساء بعد سن الضهى اللواتي لا يتناولن معالجة بالإستروبروجيسترون.

١- المعالجة الدوائية:

أ- مضاهيات الدوبامين:

● **الكابيرغولين cabergoline**: ٠,٥ ملغ مرّة أو مرتين بالأسبوع (بحسب الاستجابة السريرية ومستوى هرمون البرولاكتين)، هو أكثر الأدوية تحملاً إضافة إلى تأثيره المديد.

● **البروموكريبتين bromocriptine**: أقدم معالجة معروفة: لذلك يفضل استخدامه إذا كان هناك احتمال حدوث حمل.

● quinagolide: وهو حل بديل ممكن.

ب- المراقبة في أثناء الحمل: يرتفع مستوى البرولاكتين في أثناء الحمل على نحو طبيعي في جميع النساء، وكذلك في النساء اللواتي يشكين من ورم غدي مفرز للبرولاكتين. لذلك يجب مراقبة مستواه منذ بداية الحمل. ونادراً ما يزداد حجم الورم في أثناء الحمل: مما قد يؤدي إلى حدوث صداع واضطراب في الساحة البصرية، وعند ارتفاع مستواه على نحو سريع و فوق المعدل: يجب إجراء تقييم جديد ولاسيما للأورام الكبيرة، بالتصوير بالمرنان أو فحص الساحة البصرية، ويمكن بدء المعالجة إن لزم الأمر.

المعالجة بشبيهات الدوبامين كافية وحدها في معظم الحالات، ويمكن استعمالها على نحو مديد. ويتقلص (أو ينكمش) الورم عادة في حالات الورم العياني، وتنخفض تأثيرات الكتلة الورمية.

٢- المعالجة الجراحية: باتت استطبابات التداخل الجراحي في هذا النوع من الأورام الغدية النخامية محدودة: نظراً للاستجابة الدوائية الكبيرة، وأصبحت تجرى فقط

في الحالات التي يكون فيها الورم عرطلاً، ولا يتجاوب مع المعالجة المحافظة، أو حين وجود علامات انضغاط العصب البصري على نحو لا يسمح فيه بانتظار فعالية المعالجة الدوائية.

تجرى الجراحة عبر الجيب الوتدي التي توصل المريض إلى حالة سواء البرولاكتين في الأورام المجهرية. ولكنها نادراً ما تكون ناجحة كلياً في الأورام العيانية، مع وجود خطر حدوث إصابة النخامى الطبيعية: وبالتالي حدوث خلل في وظيفتها.

٣- تشعيع النخامى: تجرى حين وجود ورم عرطل استؤصل جزء منه جراحياً، وبقي جزء لا يمكن استئصاله أو علاجه دوائياً أو في حالات النكس التي يصعب التداخل الجراحي فيها. تأثيرها بطيء؛ ولكنه فعال في خفض البرولاكتين، وقد تسبب قصوراً نخامياً تدريجياً. وتستطب حين عدم وجود رغبة بالإنجاب. ولكن معظم الدراسات تنصح بالاستمرار بالمعالجة الدوائية: ولاسيما حين يستجيب للعلاج ولو جزئياً.

ثالثاً- أورام النخامى المفرزة للهرمون المنبه للدرق (T.S.H) thyroid stimulating hormone:

وصفت أول حالة من الأورام المفرزة لـ TSH عام ١٩٦٠، وذكر بعدها أكثر من ٣٥٠ حالة في العالم.

الفيزيولوجيا المرضية:

تفرز هذه الأورام TSH الفعال حيوياً بدرجة متفاوتة، وتراوح تراكيز TSH في المصل من التركيز الطبيعي إلى المرتفع على نحو واضح. وتفرز هذه الأورام في ٢٥٪ من الحالات هرمونات نخامية أخرى مثل هرمون النمو.

الأعراض السريرية:

تعكس تأثير الكتلة الموضعي وفرط نشاط الدرق مع مشكلة التشخيص التفريقي من داء غريف، وتتميز هذه الحالات بوجود مستويات مرتفعة من الهرمونات الدرقية مع وجود تركيز TSH مصلي طبيعي أو مرتفع.

الاستقصاءات الشعاعية:

يجب تصوير النخامى بالمرنان أو بجهاز التصوير الطبقي المحوري في مريض لديه فرط نشاط درق مع تركيز TSH طبيعي أو مرتفع.

العلاج:

الهدف من العلاج هو: تجنب التأثيرات الموضعية للكتلة أو إزالتها والعودة إلى السواء الدرقي، ويكون ذلك **بالوسائط التالية:**

١- **الجراحة:** استئصال الورم عبر الجيب الوتدي: مما يؤدي إلى الشفاء في نحو ثلث المرضى والتحسن في ثلث في حين لا يحدث تبدل في الثلث الأخير.

٢- **تشعيع النخامى:** قد لا يؤثر الحد الأعظمي للإشعاع في مستويات الهرمون الدرقي لعدة سنوات، مع احتمال حدوث قصور نخامي.

٣- العلاج الدوائي:

أ- مضاهيات الدوبامين:

- **البروموكريبتين** bromocriptine يكون فعالاً في بعض المرضى: ولاسيما فيمن لديهم فرط برولاكتين مرافق.
- **الكابيرغولين:** تحمله أفضل، ويعطى فموياً مرّة أو مرتين أسبوعياً.
- octreotide: مماثل للسوماتوستاتين، وهو فعال تقريباً في جميع المرضى.
- lanreotide: مماثل للسوماتوستاتين، بطيء التحرر، وفعله جيد.

ب- حاصرات بيتا: يعطى البروبرانولول propranolol لتحسين الأعراض والعلامات الودية لفرط نشاط الدرق.

أمراض الدرقية

ماهر خضر

تقوم الحاثات الدرقية بوظيفة ضبط الاستقلاب في جميع الخلايا المنوّاة في مختلف الأنسجة. وتعد اضطرابات الوظيفة الدرقية أكثر أمراض الغدد الصم شيوعاً.

أولاً- لمحة تشريحية:

تتألف الغدة الدرقية من فصين جانبيين يصل بينهما البرزخ الدرقي. ويعد موضع الغدة الدرقية اللصيق بالغضروف الدرقي والقسم العلوي من الرغامى سبباً في تحرك الدرق في أثناء البلع. وفي أغلب الحالات يمكن جس الغدة الدرقية لدى النساء الطبيعيات.

من الناحية الجنينية يبدأ تشكل الغدة الدرقية من قاعدة اللسان لتهاجر بعد ذلك إلى منتصف العنق، ويمكن أن توجد بقايا من الدرق في قاعدة اللسان وتسمى الدرق اللساني أو على مسار هجرة الغدة نحو الأسفل. توعية الغدة الدرقية غزيرة بالشريانين الدرقيين السفلي والعلوي.

ومجهرياً تتألف الغدة الدرقية من أجربة تبطنها خلايا ظهارانية مرفقية، تحتوي على الغراء (وهو البروتين السكري - والتيروغلوبولين - والميودن) المركب من قبل الخلايا الجرابية. يحيط بكل جريب غشاء قاعدي، تتخلله الخلايا نظيرة الجرابية المفرزة للكالسيتونين أو خلايا C.

ثانياً- فيزيولوجيا الدرقية:

١- التركيب: تقوم الغدة الدرقية بتركيب حاثتين، التيروكسين (T4)، وثالث يود التيرونين (T3)، ويعد الـ(T3) الهرمون الفعال على المستوى الخلوي، في حين يعد الـ(T4) طليعة الهرمون. تقوم الغدة الدرقية بوساطة إنزيمات معينة بتركيز اليود اللاعضوي ضمن خلاياها ثم أكسدة هذا اليود وربطه بوحدات التيروزين في جزيئات التيروغلوبولين لتشكيل تيروزين أحادي اليود وثنائي اليود. يلي ذلك تركيب جزيئات الـ(T3) والـ(T4).

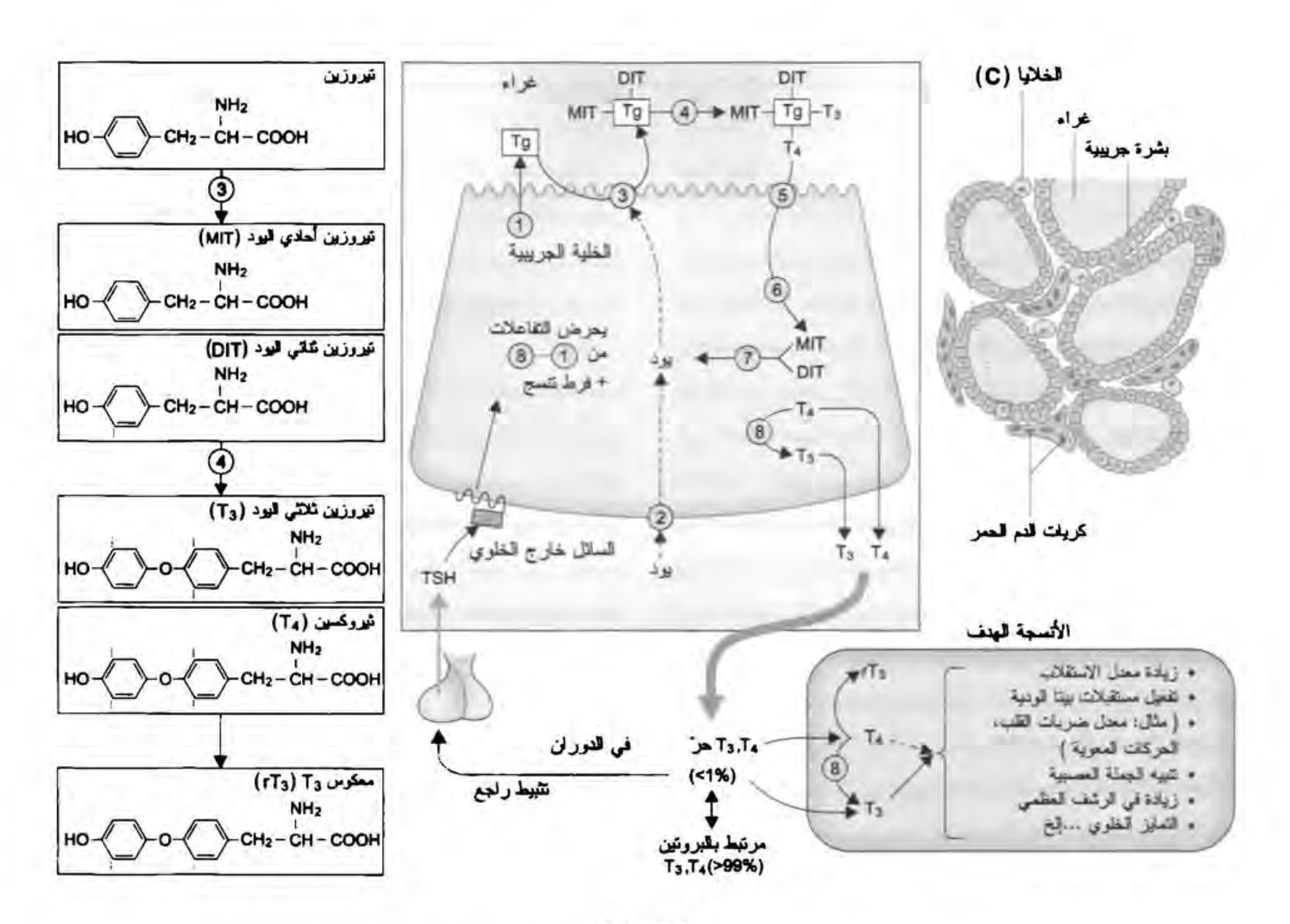
ينتج الـ(T4) بكميات أكبر من الـ(T3)، إلا أنه يتحول في بعض النسج المحيطية (كالكبد، والكلية والعضلات) إلى الـ(T3) الفعال بوساطة الأنزيم النازع لليود الوحيد على الموقع D: يقوم أنزيم آخر هو نازع اليود الوحيد على الموقع ٣ بإنتاج الـ T3) المعكوس غير الفعّال. تحدث هذه الخطوة الأخيرة في الأمراض غير الدرقية الشديدة كما سنرى.

تقوم البروتينات الرابطة للهرمون في المصل (الغلوبولين الرابط للتيروكسين، ما قبل الألبومين الرابط للدرق، والألبومين) بربط أكثر من ٩٩٪ من الـ(T3) والـ(T4). ويبقى الهرمون الحرّ متوافراً للعمل على الأنسجة، إذ يتحد الـ(T3) مع مستقبلات نووية خاصة داخل الخلية. ويتأثر الغلوبولين الرابط للتيروكسين بكثير من العقاقير وعوامل أخرى قد تؤدي إلى بعض الإرباك في تفسير مستويات الـ(T4) الكلي في المصل، مما حدا كثيراً من المخابر على اعتماد معايرة الـ(T4) الحر.

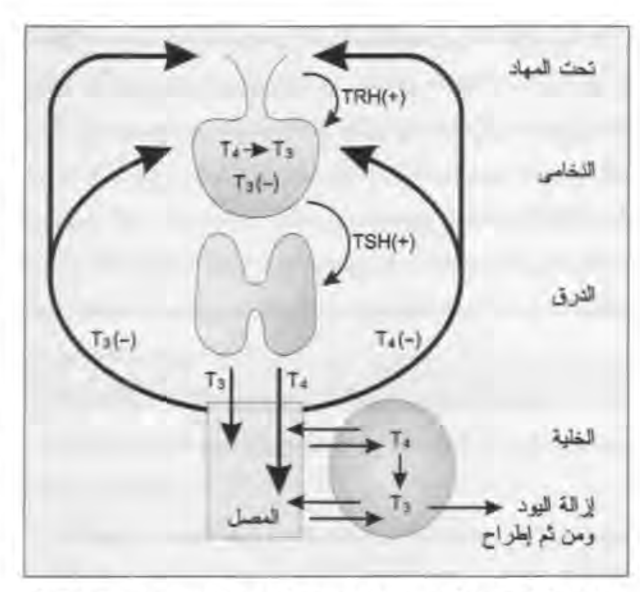
٢- آلية ضبط المحور الوطائي- النخامي- الدرقي: يوضح (الشكل ١) آلية الضبط والتلقيم الراجع في المحور الدرقي حيث يعمل الهرمون المطلق للتيروتروبين أو الـthyrotropin releasing hormone (TRH) وهو ببتيد يُركَّبُ في منطقة الوطاء (تحت المهاد)، يعمل على تحريض إفراز التيروتروبين أو الموجهة الدرقية thyroid stimulating hormone (TSH)، من الغدة النخامية التي تقوم بتحريض نمو الخلايا الجرابية ونشاطها عن طريق مستقبل الـ TSH الغشائي المرتبط بالبروتين G. يتم نزع اليود عن جُزَيء الـ(T4) في الدوران للحصول على (T3) الذي يرتبط بمستقبله النووي في الخلايا الهدف ليتم بعد ذلك تعديل النسخ الجيني في تلك الخلايا حيث يوجد نوعان من المستقبلات ألفا وبيتا (TR alpha، TR beta)، ويبقى التأثير النوعي للـ(T3) على النسج رهناً بوجود هذين المستقبلين. وتبدي الفئران مسلوبة الـ TR alpha نمواً بطيئاً، وبُطْءَ ضربات القلب وانخفاض حرارة الجسم، في حين تبدي الفئران مسلوبة الـ TR beta فرط تصنع الدرق، ومستويات عالية من الـ T4 مع مستويات TSH غير ملائمة، مما يشير إلى شأن هذه المستقبلات في متلازمة مقاومة الهرمون الدرقي.

٣- التأثيرات الفيزيولوجية للهرمونات الدرقية:

- **الجملة القلبية والوعائية:** زيادة معدل ضربات القلب والنتاج القلبي.
- **الهيكل العظمي:** زيادة معدل الاستقلاب والارتشاف العظمي.
- **الجهاز التنفسي:** يحافظ على الباعث الطبيعي لفرط الكربمية ونقص الأكسجة في مركز التنفس.
- **الجهاز الهضمي:** زيادة حركة الأمعاء.
- **الدم:** زيادة في مستوى٣،٢ ديفوسفوغليسيرات 2,3 diphosphoglycerate ضمن الكريات الحمر لتعزيز تحرير



الشكل (١)



الشكل (٢) العلاقة المتداخلة بين الوطاء والنخامى والغدة الدرقية

الأكسجين إلى الأنسجة.

● **الجهاز العصبي العضلي:** زيادة سرعة تقلص العضلات واسترخائها وكذلك استقلاب البروتين العضلي.

● **استقلاب الكربوهيدرات:** زيادة استحداث الغلوكوز الكبدي، واحتراق الغلوكوز، وكذلك تسريع امتصاص الغلوكوز من الأمعاء.

● **استقلاب الدسم:** زيادة تحلل الدسم، وتركيب الكولستيرول وتقويضه.

● **الجهاز العصبي الودي:** زيادة التحسس للكاتيكولامينات وكذلك زيادة عدد مستقبلات بيتا في العضلة القلبية، والعضلات الهيكلية، والنسيج الدهني والخلايا اللمفاوية.

اليود: يعد عوز اليود الغذائي من أهم أسباب الاضطرابات الدرقية عالمياً، إذ إن اليود عنصر أساسي في عملية تركيب الهرمون الدرقي. والحاجة اليومية الموصى بها من اليود هي ١٤٠مكغ، وقد تقلص عدد المناطق المصابة "بالسلعة المتوطنة" بعد تدعيم الملح والخبز بمادة اليود.

ثالثاً- معايرة وظائف الدرق:

تتوافر المقايسة المناعية لكل من الـ(T4) الحر والـ(T3) الحر والموجهة الدرقية TSH على نحو واسع. يمكن معايرة هذه الهرمونات في أي وقت لأن النظم اليومي لا يتأرجح كثيراً، ويظهر الجدول (رقم١) استخدامات هذه المعايرة والنتائج المتوقعة في الحالات الشائعة.

١- معايرة الموجهة الدرقية TSH: تميز مستويات الموجهة الدرقية بين حالات فرط النشاط الدرقي والقصور الدرقي والسواء الدرقي. هناك محاذير يجب الانتباه لها في حالة القصور النخامي. ومتلازمة الدرق السوي في الأمراض غير الدرقية، والاعتلال العيني المرافق لاضطراب الدرق: إذ ينخفض مستوى الحاثة الدرقية ناقلاً الانطباع الخاطئ بوجود فرط نشاط درق. ومع ذلك يبقى هذا الاختبار الأكثر حساسية بصفته اختباراً وحيداً لوظيفة الدرق، مع طلب الـ(T4) الحر أو الـ(T3) الحر لتعزيز دقة التشخيص في حين الشك بفرط النشاط الدرقي، أو الحاثة الدرقية مع الـ(T4) الحر في حين الشك بالقصور الدرقي.

٢- اختبار الهرمون المطلق للموجهة الدرقية TRH: stimulation test يمكن القول إن انتشار المعايرة الحساسة للموجهة الدرقية TSH قد أبطل استخدام اختبار الـ TRH تقريباً، إلا لتقصي اضطراب المحور الوطائي- النخامي. ويستخدم الـ TRH في حالات نادرة للتمييز بين المقاومة للهرمون الدرقي والورم المفرز لـ TSH إذ يظهر في الحالتين ارتفاع مستويات كل من الـ TSH والـ(T4) الحر. حين التحريض بالـ TRH يرتفع مستوى الحاثة الدرقية TSH في حالة المقاومة للهرمون الدرقي، في الوقت الذي لا يتغير مستواه في الورم المفرز للحاثة الدرقية TSH وذلك بسبب الإفراز الذاتي غير الخاضع أصلاً لسيطرة الـ TRH.

رابعاً- المشكلات في تفسير اختبارات وظائف الدرق:

قد تطرأ بعض الصعوبات في **الحالات الثلاث التالية:**

١- الأمراض الخطرة والحادة أو المزمنة: تتأثر الوظيفة الدرقية **بعدة عوامل:**

- انخفاض مستوى البروتينات الرابطة وولعها.
- نقص التحول المحيطي من (T4) إلى (T3) مع زيادة في الـ (T3) المعكوس.
- نقص إنتاج الحاثة الدرقية TSH من المحور الوطائي النخامي.

ينجم عن ذلك انخفاض مستويات الـ(T4) والـ(T3) الكلّية، مصحوبة بمستوى موجهة درقية TSH طبيعي أو منخفض لدى الذين يعانون أمراضاً جهازية، وهو ما يسمى متلازمة الدرق السوي المريض. يلاحظ أن هذا الانخفاض يبقى طفيفاً ويُعتقد أن الأنترلوكين-١ والأنترلوكين-٦ يسببان هذا التغير: يجب تكرار المعايرة بعد زوال الحالة المرضية.

٢- الحمل واستخدام مانعات الحمل الفموية: في هذه الحالة يرتفع مستوى الغلوبولين الرّابط للهرمون الدرقي، ويرتفع بالتالي الـ(T4) الكلي، في الوقت الذي يبقى فيه الـ(T4) الحر سوياً. أما في مراحل الحمل المختلفة فتتغير مستويات الـ(T4) والحاثة الدرقية TSH على نحو طبيعي، مع ميل إلى تثبيط الحاثة الدرقية TSH في أثناء الثلث الأول من الحمل، ويندُر أن يتسبب بأيٍّ أعراضٍ سريرية.

٣- تأثيرات دوائية: يقلل الأميودارون من تحويل (T4) إلى (T3)، مما قد يسبب مستوى (T4) حر مرتفع أو على الحدود العليا الطبيعية لدى مريض سواء درقي؛ وقد يحرض الأميودارون فرط النشاط أو القصور الدرقي، وفي هذه الحالة

	TSH (٠.٣ - ٣.٥ ميكرو وحدة/ليتر)	ت٤ حر (١٠- ٢٥ بيكومول/ميتر)	ت٣ حر (٣,٥-٧,٥ بيكومول/ليتر)
الانسمام الدرقي	**مثبط (< ٠,٠٥م و/ليتر)**	**مرتفع**	**مرتفع**
قصور الدرق الأولي	**مرتفع (> ١٠م و/ليتر)**	على الحدود الدنيا أو منخفض	طبيعي أو منخفض
نقص الـ TSH	على الحدود الدنيا أو تحت الطبيعي	**منخفض أو بالحدود الدنيا**	طبيعي أو منخفض
انسمام بالـ(T3)	**مثبط (< ٠,٠٥م و/ليتر)**	طبيعي	**مرتفع**
قصور الدرق المعاوَض	**ارتفاع طفيف (٥-١٠م و/ليتر)**	طبيعي	طبيعي

الجدول (١) الاختبارات المميزة لوظائف الدرقية في الاضطرابات الدرقية الشائعة
(أشير إلى الاختبار الأكثر أهمية من الناحية السريرية بالخط الغامق)

يمكن الاعتماد على اختبار الموجهة الدرقية TSH.

تتداخل أدوية أخرى في معايرة وظائف الدرق عن طريق التأثير في الارتباط بالبروتينات، ولكن هذا يندر أن يؤثر في المقايسات الحديثة للـ(T4) الحر.

خامساً- أضداد الغدة الدرقية:

تعد أضداد الدرق شائعة ويمكن أن تكون أضداداً محرضة أو مخربة؛ وقد يوجد النوعان في المريض الواحد.

الأضداد المخربة موجهة ضد الجسيم الصغري microsome أو التيروغلوبولين thyroglobulin. المستضد بالنسبة إلى أضداد الجسيم الصغري هو إنزيم البيروكسيداز الدرقي thyroperoxidase. وتنتشر أضداد الـ thyroperoxidase في٢٠٪ من البشر الطبيعيين، ولاسيما الإناث المسنات، ولكن لا يحدث قصور درق سريري إلا في ١٠-٢٠٪ فقط من هؤلاء.

تقوم أضداد مستقبلات الموجهة الدرقية TSH من نوع IgG بتحريض المستقبل، ونادراً ما تقوم بحصر المستقبل. **يمكن معايرة هذه الأضداد بطريقتين:**

١- طريقة تثبيط ارتباط الموجهة الدرقية TSH بالمستقبل الخاص بها (الغلوبولين المناعي المثبط لارتباط الـ TSH).

٢- طريقة إثبات إطلاق هذه الأضداد للأدينوزين أحادي الفوسفات الحلقي (cyclic AMP)، أو الغلوبولين المحرض للموجهة الدرقية TSH.

سادساً- القصور الدرقي:

الآلية الإمراضية:

المعتاد أن يكون القصور الدرقي أولياً، بسبب اعتلال الغدة الدرقية، وقد يكون ثانوياً لاضطراب وطائي- نخامي (نقص التحريض بالـ TSH). ويعد قصور الدرق الأولي من أكثر الاضطرابات الغدية شيوعاً؛ نسبة انتشاره في المملكة المتحدة تصل إلى أكثر من ١٪ لدى النساء وأقل من ٠,١٪ لدى الرجال. أما الانتشار التراكمي خلال فترة حياة الإناث فقد يصل إلى ٩٪، و١٪ لدى الذكور ويكون متوسط العمر عند التشخيص ٦٠ عاماً. ويراوح الانتشار العالمي لقصور الدرقية تحت السريري بين ١-١٠٪.

أسباب قصور الدرق الأولي:

١- أسباب مناعية:

أ- القصور الدرقي الضموري (المناعي): وهو السبب الأكثر شيوعاً، يرتبط بوجود أضداد الدرق وترافقه رشاحة لمفاوية يليها ضمور نسيج الدرق وتليفه. يبلغ احتمال إصابة الإناث ستة أضعاف إصابة الذكور، ويزداد حدوث الإصابات مع تقدم العمر. تترافق الحالة أدواء مناعية أخرى كفقر الدم الوبيل والبهاق وقصورات غدية أخرى. ويحدث أحياناً قصور درق متردد ينتهي باستعادة الغدة الدرقية وظيفتها الطبيعية، ومن المحتمل أن تكون الأضداد الحاصرة لمستقبل الموجهة

أسباب قصور الدرقية	
آفات الدرقية الأولية **- الولادية** • عدم تخلق الدرقية أو غيابها • بقايا درق هاجر **- آفات تركيب الهرمون** • عوز اليود • عسر تصنيع الهرمونات • الأدوية المضادة للدرقية • أدوية أخرى (ليثيوم، أميودارون، انترفيرون) **- أدواء المناعة الذاتية** • التهاب الغدة الدرقية الضموري • التهاب درقية هاشيموتو • التهاب الدرقية التالي للولادة	**- الخمجية** • قصور الدرقية التالي للالتهاب تحت الحاد **- التالي للجراحة** **- التالي للتشعيع** • بعد المعالجة باليود المشع • بعد التشعيع الخارجي لمنطقة العنق **- الارتشاحية** **- الأورام** **- أسباب ثانوية (آفات نخامية/ وطائية)** **- القصور النخامي** • نقص الموجهة الدرقية (TSH) المعزول **- المقاومة المحيطية للهرمون الدرقي**
الجدول (٢)	

الدرقية (TSH) هي السبب.

ب- التهاب درق هاشيموتو: ينتشر هذا النوع من التهاب الدرقية المناعي الذاتي لدى الإناث ولاسيما في منتصف العمر. تنجم عنه تغيرات ضمورية يليها إعادة تشكيل. الأمر الذي يسبب سلعة درقية. والعادة أن تكون الضخامة الدرقية مطاطية القوام مائلة إلى القساوة في بعض الأحيان، وتكون أضداد البيروكسيداز مرتفعة جداً (أكثر من ١٠٠٠ وحدة دولية/ ليتر). وقد يكون المرضى بحالة سواء درقي أو قصور درقي. مع احتمال مرورهم بمرحلة انسمام درقي مؤقتة (تسمى انسمام هاشيموتو). قد يسهم العلاج بالثيروكسين بخفض حجم الغدة الدرقية حتى في حالات السواء الدرقي.

ج- التهاب الدرقية التالي للولادة: تكون هذه الحالة مؤقتة تتلو الولادة، وقد تسبب الانسمام الدرقي أو القصور الدرقي، أو الحالتين على التوالي. يعتقد أن سبب هذه الحالة التغيرات التي تطرأ على جهاز المناعة في أثناء الحمل. من الناحية النسيجية تكون الرشاحة لمفاوية، وتكون الحالة الالتهابية محددة لذاتها، ولكنها - وبوجود أضداد درقية - قد تتحول إلى قصور درق دائم. وقد تشخص هذه الحالة خطأً على أنها اكتئاب ما بعد الولادة، مما يؤكد أهمية إجراء وظائف الدرق في مثل هذه الحالة.

٢- آفات تركيب الهرمون الدرقي:

أ- عوز اليود: ما تزال حالة عوز اليود تتظاهر في بعض المناطق على هيئة "سلعة متوطنة" حيث تنتشر الضخامة الدرقية، وقد تكون أحياناً ضخامة عرطلة، على نحو شائع. واعتماداً على شدة العوز اليودي يمكن للأفراد أن يكونوا أسوياء من الناحية الدرقية أو لديهم قصور درقي. يعتقد أن الآلية تعود إلى التحريض المستمر بالموجهة الدرقية (TSH) بوجود قصور درقي حدّي. مع استمرار حالة العوز باليود مما يسبب الضخامة الدرقية. ما تزال حالة عوز اليود قائمة في كل من هولندا وغربي المحيط الهادئ وجنوب شرقي آسيا (المناطق الجبلية في الهيمالايا) وإفريقيا. وقد اتخذت بعض البلدان المتأثرة بعوز اليود ككازاخستان والصين الإجراءات اللازمة بإضافة اليود إلى ملح الطعام، إلا أن بلداناً أخرى كروسيا مثلاً لم تقم بأي إجراء حتى الآن. ومن بين خمسمئة مليون مصاب بعوز اليود في الهند هناك مليونان يعانون الفدامة cretinism.

ب- اضطراب اصطناع الهرمون: تنجم هذه الحالات النادرة عن خلل وراثي في اصطناع الهرمون الدرقي، مما يؤدي إلى قصور درقي مع ضخامة درقية. يرتبط نمط معين من هذه الأمراض بنقص سمع عصبي ناجم عن طفرة في الصبغي ٧، مما يؤدي إلى خلل في البروتين الناقل "بندرين" **pendrin** (متلازمة بندريد Pendred's syndrome). ويبين (الجدول رقم٢) أهم أسباب القصور الدرقي.

الملامح السريرية:

يسبب القصور الدرقي أعراضاً عدة. يستخدم الاسم البديل **"الوذمة المخاطية"** للإشارة إلى تراكم عديدات السكريد المخاطية تحت الجلد. وتأخذ الصورة السريرية شكل المريض البطيء ذي الشعر الجاف والجلد المتسمك والصوت الأجش، الذي يشكو من زيادة الوزن، وعدم تحمل الجو البارد وبطء القلب والإمساك، ويصبح التشخيص سهلاً بذلك. إلا أن الأعراض المبكرة قد تختلط مع أسباب أخرى للتعب المجهول السبب. ولذلك يتم تشخيص الكثير من الحالات مخبرياً (انظر الجدول٣).

وقد تظهر بعض الصعوبات في حالات معينة:

١- ربما لا يبدي الأطفال الأعراض التقليدية بقدر ما يظهرون بطئاً في النمو، وتأخراً في الأداء المدرسي وتأخراً في البلوغ أحياناً.

٢- ربما لا تظهر العلامات على نحو واضح لدى الفتيات المصابات، ويجب نفي القصور الدرقي في كل حالات تباعد الطمث أو انقطاعه، أو غزارة الطمث، أو العقم أو فرط برولاكتين الدم.

٣- في المسنين قد تشابه أعراض القصور الدرقي كثيراً من مظاهر الشيخوخة.

استقصاء القصور الدرقي:

تبقى معايرة الموجهة الدرقية (TSH) **الخيار الأول**: يؤكد الـ **TSH** المرتفع قصور الدرق الأولي. إلا أن انخفاض مستوى الـ T4 الحر يؤكد الحالة (إضافة إلى أنه ضروري في تشخيص حالات نقص الـ TSH ولاسيما إذا اقترن القصور الدرقي بـ(TSH) طبيعي أو منخفض). وقد توجد أضداد الدرق أيضاً، إضافة إلى أضداد موجهة إلى أعضاء أخرى. **ويتضمن قصور الدرقية العلامات المخبرية التالية:**

١- فقر الدم سوي المناسب، مع إمكانية وجود كريات عرطلة megaloblast (فيما إذا اقترنت الحالة بفقر الدم الوبيل). أو كريات حمر صغيرة microcyte (لدى الإناث في حالة غزارة النزف الطمثي).

٢- ارتفاع مستوى الإنزيم ناقل الأمين AST، من مصدر عضلي أو كبدي أو من المصدرين معاً.

٣- ارتفاع مستوى الكرياتين كيناز مرافقاً اعتلال

الأعراض السريرية		العلامات السريرية	
تعب ووهن زيادة الوزن نقص الشهية **عدم تحمل البرد** تراجع الذاكرة تغير الملامح اكتئاب نقص الشهوة الجنسية **سلعة درقية** انتفاخ حول العينين شعر جاف متكسر جلد جاف وخشن آلام مفصلية آلام عضلية وهن عضلي مع تشنج إمساك غزارة الطمث أو تباعد طموث عصاب غيبوبة الصمم		**بطء ذهني** عصاب/عته رنح بطء حركي الصمم لون البشرة (كريما مع دراق) **شعر جاف ورقيق** فقدان أشعار الحاجبين فرط ضغط شرياني انخفاض حرارة الجسم **بطء ضربات القلب** انصباب تأمور برودة أطراف تناذر نفق الرسغ وذمات	وذمة ما حول الحجاج خشونة الصوت (سلعة) **جفاف الجلد** بدانة خفيفة تأتّر عضلي فرط تصنع عضلي وهن عضلي داني **بطء المنعكسات** فقر الدم

الجدول (٣) قصور الدرق: الأعراض والعلامات السريرية - أهمها المبينة بخط غامق.

العضلات.

٤- فرط كولستيرول وشحوم الدم الثلاثية.

٥- نقص صوديوم الدم بسبب زيادة الهرمون المضاد للإدرار مع اضطراب إفراغ الحمل من الماء الحر.

المعالجة:

١- العلاج المعيض: يعطى الليفوثيروكسين (أي ثيروكسين أو T4) مدى الحياة. وتعتمد جرعة البداية على شدة النقص، وعلى عمر الشخص المعالج ولياقته ولاسيما الأداء القلبي. يقترح البدء بـ ١٠٠مكغ يومياً للشباب الأصحاء، و٥٠ مكغ (مع رفع الجرعة إلى ١٠٠مكغ بعد ٢-٤ أسابيع) للأطفال، والمسنين والمعمرين. أما المرضى الذين يعانون الداء الإكليلي فيجب البدء بجرعات قليلة ولاسيما في القصور الدرقي الشديد والمزمن. ويفضل معظم الأطباء المعالجين البدء بجرعة ٢٥ مكغ يومياً مع مراقبة دورية لتخطيط القلب الكهربائي، ثم رفع الجرعة تدريجياً بفاصل ٣-٤ أسابيع إذا لم يحدث خناق الصدر أو لم تظهر علامات تخطيطية لنقص التروية القلبية.

٢- المراقبة: هدف العلاج هو إعادة كل من T4 والموجهة الدرقية (TSH) إلى المجال الطبيعي. يتم تقييم كفاية الجرعة بناءً على السريريات واختبار وظائف الدرق بعد ٦ أسابيع على الأقل من البدء بجرعة ثابتة، وإذا ارتفعت الموجهة الدرقية (TSH) يجب رفع جرعة الـ(T4) بمقدار ٢٥-٥٠ مكغ مع إعادة المعايرة كل ٦-٨ أسابيع حتى تصبح الحالة الدرقية ضمن المجال الطبيعي. يجب تجنب التثبيط الكامل للموجهة الدرقية (TSH) وذلك لارتباطه بالرجفان الأذيني وتخلخل العظام. تستقر جرعة الصيانة عادة بحدود ١٠٠-١٥٠مكغ تعطى جرعة وحيدة يومياً، ويوصى بمعايرة الحالة الدرقية سنوياً للمراقبة طويلة الأمد.

ربما لا يطرأ التحسن السريري على العلاج بالـ T4 إلا بعد أسبوعين أو أكثر، وقد تمضي ستة أشهر حتى تراجع الأعراض على نحو كامل. يجب تأكيد استمرار المعالجة مدى الحياة، مع احتمال ظهور قصورات غدية مناعية أخرى، كداء أديسون أو فقر الدم الوبيل. تزاد جرعة (T4) بمقدار ٢٥-٥٠ مكغ في أثناء الحمل وذلك للحفاظ على مستوى طبيعي للموجهة الدرقية (TSH)، مع تأكيد أهمية الإعاضة المثالية بسبب تراجع القدرة الذهنية لأبناء الأمهات اللواتي ارتفعت فيهن الموجهة الدرقية (TSH) في أثناء الحمل.

قد تكون استجابة بعض المرضى المصابين بالقصور الدرقي الأولي استجابة غير تامة للهرمون الدرقي T4. وقد تفيد هنا المشاركة بين T4 وT3، إلا أنّ الدراسات العشوائية لم تظهر تحسناً في نوعية الحياة لدى هؤلاء المرضى.

قصور الدرقية الحدّي أو قصور الدرقية المعاوض:

تكثر الحالات التي يكون فيها مستوى T4 على الحد الأدنى للمجال الطبيعي مع ارتفاع مستوى الموجهة الدرقية (TSH) ارتفاعاً طفيفاً، قد تشاهد هذه الحالة بعد جراحة درقية أو بعد العلاج باليود المشع وعندها يوصف التغير الحادث بأنه "معاوض". يوصى بالعلاج بالثيروكسين (T4) حين بلوغ الموجهة الدرقية (TSH) حداً أعلى من ١٠ميكرو وحدة/ليتر، أو لدى ظهور أعراض ذات علاقة محتملة بقصور الدرق، أو وجود أضداد درق إيجابية، أو اضطراب في شحميات الدم. وحين حدوث ارتفاع طفيف في الحالة الدرقية يجب إعادة التحليل بعد ٣-٦ أشهر. وتطور الحالة إلى قصور سريري شائع لدى الذكور أو في ايجابية أضداد التيروبيروكسيداز (Anti-TPO). وعملياً قد تستجيب الأعراض المبهمة - التي يرافقها ارتفاع طفيف في الموجهة الدرقية (TSH) - للمعالجة. من المستحسن أيضاً إعادة الموجهة الدرقية (TSH) إلى القيم الطبيعية قبل حدوث الحمل وذلك لتجنب الآثار السلبية على الجنين.

سبات الوذمة المخاطية:

يتظاهر قصور الدرق الشديد أحياناً - ولاسيما لدى المسنين - بأعراض عصبية كالتخليط الذهني أو السبات. والواقع أن سبات الوذمة المخاطية أمر نادر الحدوث: من أهم ملامحه انخفاض حرارة الجسم وقصور القلب المتقدم وبطء التنفس وهبوط سكر الدم وكذلك صوديوم الدم. وقد بلغت نسبة الوفيات في هذه الحالات ٥٠٪ على الأقل مع ضرورة قبول المرضى في العناية المشددة. تبقى المعالجة المثالية لمثل هذه الحالات مثار جدل مع نضوب المعلومات المتوافرة: معظم الأطباء يفضلون إعطاء الـ(T3) فموياً أو وريدياً بجرعة ٢,٥-٥,٠ مكغ كل ٨ ساعات مع زيادة الجرعة تدريجياً والانتباه إلى عدم إعطاء جرعة وريدية كبيرة.

هناك إجراءات إضافية يمكن القيام بها على الرغم من عدم التأكد من جدواها:

١- الأكسجين (عن طريق المنفاس إذا دعت الضرورة).

٢- مراقبة نتاج القلب والضغط الشرياني.

٣- عودة التدفئة التدريجية.

٤- هيدروكورتيزون وريدي ١٠٠ملغ كل ٨ ساعات.

٥- تسريب محلول سكري لمنع هبوط السكر.

"جنون الوذمة المخاطية" أو **الاكتئاب** أمر شائع الحدوث في قصور الدرق، وقد يبدي المريض المسن المصاب بالقصور الدرقي الشديد أعراض العته أو العصاب الصريحة، إضافة إلى الهذيان. وقد تظهر هذه الأعراض بعد بدء العلاج بالـ(T4) بفترة قصيرة.

اختبار النخل لقصور الدرقية:

● يقدر حدوث القصور الدرقي **الولادي** بحالة واحدة لكل ٣٥٠٠ ولادة. ينجم عن القصور الدرقي الشديد غير المعالج خلل عصبي وعقلي دائم (الفدامة). يعد النخل المنوالي للولدان- باستخدام البقعة الدموية **blood- spot**، للكشف عن ارتفاع موجهة الدرقية TSH- طريقة فعالة وذات جدوى اقتصادية تمكننا من توقي الفدامة إذا ما بدئ العلاج بالـ(T4) في أثناء الأشهر الأولى من العمر.

● أما اختبار النخل لدى **كبار السن** فمثار جدل ولم يتفق على العمر المناسب لبدء النخل. إلا أنه من الواجب إجراء اختبار وظائف الدرق بانتظام في حالات الجراحة السابقة على الغدة الدرقية، أوالعلاج باليود المشع، إضافة إلى الذين يتلقون علاجي الليثيوم أو الأميودارون.

سابعاً- فرط النشاط الدرقي:

يعد فرط نشاط الدرقية أو الانسمام الدرقي أمراً شائعاً، ويبلغ انتشاره بين الإناث تحديداً ٢-٥٪ ونسبة إصابة الإناث إلى الذكور ٥:١، في فئة العمر ٢٠-٤٠ عاماً. ويبقى السبب الدرقي- أو الأولي- هو الأكثر شيوعاً (> ٩٩٪) ويعد السبب النخامي نادراً جداً. (انظر الجدول٤).

١- داء غريف Graves' Disease: وهو السبب الأكثر شيوعاً لفرط نشاط الدرق ويعزى إلى أسباب مناعية. ترتبط أضداد الـ IgG في المصل بمستقبلات الموجهة الدرقية (TSH) في النسيج الدرقي، لتحرض إنتاج الهرمون الدرقي: أي إنها تقلد الـ TSH. وتتميز أضداد الـ TSH هذه بأنها نوعية لداء غريف،

أسباب فرط النشاط الدرقي
أسباب شائعة: - داء غريف (مناعي ذاتي). - السلعة السمية متعددة العقد. - العقدة السمية الوحيدة.
أسباب غير شائعة: - التهاب الدرقية الحاد: • بالفيروسات (مثال: دي كيرفان). • مناعي ذاتي. • تال للأشعة. • تال للولادة. - فرط نشاط الدرقية المحرض بالحمل (عن طريق الـ HCG). - الانسمام الدرقي عند الولدان (أضداد درقية من الأم). - تناول خارجي لليود. - تأثير دوائي - الأميودارون. - فرط النشاط الصنعي (تناول الثيروكسين بالخفاء).
أسباب نادرة: - أورام نخامية مفرزة للموجهة الدرقية ((TSH). - سرطان درقية متمايز مع انتقالات. - أورام مفرزة للـ human chorionic gonadotropin (HCG). - ورم مَسخي مبيضي مفرط النشاط (hyperfunctioning ovarian teratoma- struma ovarii)
الجدول (٤)

ويمكن معايرتها في المصل، إضافة إلى أنها موجودة في ٨٥-٩٠٪ من الحالات وتتراجع في أثناء المعالجة. إن بقاء هذه الأضداد بمستويات عالية ينبئ بشدة احتمال انتكاس المرض حين إيقاف العلاج. هناك ارتباط مع مستضدات الكريات البيض البشرية (human leucocyte antigen) HLA-B8، DR3، وDR2 إضافة إلى نسبة توافق ٤٠٪ بين التوائم متماثلة اللواقح homozygotic twins، و٥٪ بين التوائم ثنائية اللواقح. كما يوجد ارتباط ضعيف مع المستضد المتعلق بالمفاويات T السامة للخلايا (CTLA-4)، ومع مستضد الكريات البيض البشرية DRB*08، DRB3*0202 على الصبغي ٦.

تحتوي كل من الإشريكية القولونية واليرسينية الملهبة للمعي والقولون على مواقع رابطة للموجهة الدرقية TSH، مما يحتمل معه أن تكون الأخماج بهذه الجراثيم هي العامل المحرض بسبب "تشابه جزيئي" محتمل لدى شخص مؤهب وراثياً، والحقيقة أن الآليات المحرضة ليست معروفة بدقة حتى الآن.

يترافق الاعتلال العيني مع فرط النشاط في كثير من الحالات، إلا أن العناصر الأخرى من داء غريف تبقى نادرة جداً كاعتلال الجلد. نادراً ما تحدث ضخامات لمفاوية مع ضخامة طحال. يرتبط داء غريف أيضاً بالاضطرابات المناعية الذاتية الأخرى كفقر الدم الوبيل والبهاق والضعف العضلي الوخيم.

يتأرجح السير الطبيعي للمرض فيتناوب بين النكس والهجوع؛ ويصاب ٤٠٪ من المرضى بهجمة واحدة فقط، وتنتهي بالقصور الدرقي في نهاية المطاف لدى كثير من المرضى.

٢- الأسباب الأخرى لفرط النشاط الدرقي/الانسمام الدرقي:

أ- العقدة الوحيدة السمية: تسبب خمسة بالمئة من كل

حالات فرط النشاط، ولا تهجع الآفة بعد فترة من المعالجة بمضادات الدرق.

ب- **السلعة السمية متعددة العقد:** تنتشر هذه الحالة بين الإناث الأكبر سناً، ونادراً ما تنجح مضادات الدرق بالحث على الهجوع بالرغم من سيطرتها على فرط النشاط الدرقي.

ج- **التهاب الدرقية "دي كيرفان" De Quervain**: تتميز هذه الحالة بفرط نشاط درق عابر ناجم عن التهاب حاد يصيب الغدة الدرقية قد يكون سببه خمجاً فيروسياً. إضافة إلى الانسمام الدرقي ترتفع الحرارة، مع إعياء وخفقان وألم في العنق وألم موضعي في الدرقية. تبدي وظائف الدرق في المراحل الأولى فرط نشاط درقي، مع زيادة سرعة التثفل ولزوجة المصل، إضافة إلى تثبيط قبط اليود في المرحلة الحادة. بعد بضعة أسابيع تلي هذه المرحلة حالة قصور درقي عابرة. تعالج المرحلة الحادة بضادات الالتهاب كالأسبيرين، مع استخدام البريدنيزولون مدة قصيرة في الحالات التي تبدي أعراضاً شديدة.

د- **التهاب الدرقية التالي للولادة.**

هـ- **الانسمام الدرقي المحرض بالأميودارون:** يصنَّف الأميودارون مضاد اضطراب نظم من الصنف الثالث، ويتسبب **بنمطين** من فرط النشاط الدرقي.

النمط الأول يرتبط بإصابة سابقة بداء غريف أو سلعة متعددة العقد، وفي هذه الحالة من المحتمل أن يكون المحتوى العالي من اليود في الأميودارون هو المحرض الأساسي لفرط النشاط الدرقي.

الأعراض السريرية		العلامات السريرية	
نقص وزن **زيادة شهية** **عصبية** وهن عام وهن عضلي **رجفان** كنع رقصي زلة تنفسية خفقان **عدم تحمل الحرارة** حكة عطش قياء إسهال أعراض عينية (في داء غريف فقط) سلعة درقية شح الطموث نقص الشهوة الجنسية تثدٍّ انفكاك الأظفار تسارع النمو (الأطفال) تعرق		**رجفان** **فرط حركية** عصاب **تسرع النبض أو رجفان أذيني** **نبض ممتلئ** **أطراف دافئة** فرط الضغط الشرياني الانقباضي قصور قلب **جحوظ العين (فقط في داء غريف)** **تراجع الجفن وحملقة** وذمة أجفان شلل عضلات العين (فقط في داء غريف) وذمة حول الحجاج **سلعة درقية مع حفيف** نقص وزن	وهن عضلات داني ضمور عضلات داني انفكاك الأظفار احمرار راحة الكف اعتلال الجلد بداء غريف تخن النهايات الدرقي وذمة مخاطية على الساقين

الجدول (٥) فرط نشاط الدرقية، الأعراض والعلامات السريرية، أهمها مبين بخط أسود

أما **النمط الثاني** فلا يشترط حدوثه وجود مرض درقي سابق، ويعتقد أنه ينجم عن تأثير مباشر للأميودارون في خلايا الدرق الجرابية يؤدي إلى التهاب درق مخرب مع إطلاق هرموني الـ(T4) والـ(T3). قد يرتبط النمط الثاني بحالة قصور درقي قد تمتد عدة أشهر. يلاحظ أن نسبة الـ(T4) إلى الـ(T3) تكون مرتفعة في النمطين وذلك بسبب تأثير الأميودارون المثبط للتحول المحيطي من T4 إلى T3.

الملامح السريرية لفرط نشاط الدرقية:

تتأثر الكثير من الوظائف بفرط النشاط الدرقي، وتتفاوت الأعراض تبعاً للعمر والسبب (انظر الجدول رقم٥).

١- تلاحظ الوذمة المخاطية على الساقين، والاعتلال العيني، والتغيرات المحيطية في داء غريف فقط. تتظاهر الوذمة المخاطية بشكل ارتشاح جلدي في مقدم الساقين وتشاهد على نحو أساسي مع الاعتلال العيني. أما التغيرات المحيطية فتتمثل بتعجر الأصابع وتورمها إضافة إلى تشكل عظم جديد في منطقة ما حول السمحاق.

٢- لدى كبار السن يكثر تواتر الإصابة بالرجفان الأذيني، أو تسرع النبض الذي قد يرافقه قصور القلب، وقلة العلامات السريرية الأخرى. يجب تحري وظائف الدرق في أي حالة رجفان أذيني.

٣- كثيراً ما يشكو الأطفال من النمو الزائد أو من اضطرابات سلوكية كفرط الحركية. وقد يبدي الأطفال زيادة الوزن بدلاً من نقصه.

٤- يتصف أحد أشكال الانسمام الدرقي لدى بعض المسنين باللامبالاة مع لوحة سريرية أقرب إلى القصور منها إلى فرط النشاط الدرقي، وتتطلب ندرة العلامات المرضية درجة عالية من الشك السريري.

التشخيص التفريقي:

غالباً ما يكون تشخيص فرط النشاط الدرقي واضحاً لا شك فيه إلا أنَّ التأكيد المخبري مطلوب دائماً قبل البدء بالمعالجة. قد يصعب التمييز بين بعض الحالات الطفيفة وبين حالة التوتر: من المفيد الانتباه إلى العلامات العينية، ووجود السلعة الدرقية، وضعف العضلات الداني المترافق والضمور. يعد نقص الوزن بالرغم من شهية طبيعية أو مزدادة عرضاً مهماً من أعراض فرط النشاط الدرقي. أما الأطراف الدافئة المشاهدة في فرط النشاط الدرقي وبسبب فرط نشاط الدوران فتتناقض كلياً مع الأطراف الباردة والرطبة التي تلاحظ في حالات القلق والتوتر.

الاستقصاءات:

١- تكون الموجهة الدرقية (TSH) مثبطة (< ٠,٠٥ ميكرو وحدة/ليتر) في فرط النشاط الدرقي، ما عدا بعض الحالات النادرة التي يكون فيها الإفراز زائداً.

٢- يؤكد التشخيص بارتفاع الـ (T3) أو الـ (T4). يرتفع الـ(T4) دائماً، ويكون الـ(T3) أكثر حساسية بسبب وجود حالات الانسمام بالـ(T3) المعزول.

٣- إيجابية أضداد الـ thyroperoxidase وتيروغلوبولين thyroglobulin في أغلب حالات داء غريف. لا تتم معايرة أضداد الـ TSH على نحو منوالي، إلا أن وجودها شائع: والأضداد الغلوبولينية المحرضة للـ TSH إيجابية في ٨٠٪، والأضداد الغلوبولينية المثبطة للارتباط بالـ TSH إيجابية في ٦٠-٩٠٪ من حالات داء غريف.

المعالجة: هناك **ثلاثة خيارات:** الأدوية المضادة للدرقية واليود المشع والجراحة.

١- الأدوية المضادة للدرقية:

مثل الكاربيمازول واسع الانتشار في المملكة المتحدة، والبروبيل تيوراسيل. أما في الولايات المتحدة فيستخدم الثيامازول (ميثيمازول)، وهو المستقلب الفعال من الكاربيمازول. تقوم هذه الأدوية بتثبيط تركيب الهرمونات الدرقية إضافة إلى تأثيرات ثانوية أخرى: الكاربيمازول/ثيامازول مثبط كذلك للمناعة. يبين الجدول المرفق الجرعات والتأثيرات الجانبية لهذه الأدوية.

وبالرغم من السرعة في تثبيط تركيب الهرمون الدرقي، فإنَّ نصف عمر الـ(T4) الطويل (٧ أيام) يعني عدم ظهور التحسن السريري إلا بعد ١٠-٢٠ يوماً. وإذا كانت معظم التظاهرات تأتي عبر تفعيل الجملة الودية فإن حاصرات مستقبلات البيتا تسهم في تحسن الأعراض تحسناً سريعاً وجزئياً: كما تسهم حاصرات بيتا بتثبيط التحول المحيطي من الـ(T4) إلى الـ(T3). وتفضل حاصرات البيتا الخالية من أي خواص مقلدة للودي (مثال: البروبرانولول)، على ألا تستخدم علاجاً وحيداً لفرط النشاط الدرقي إلا في الحالات المحددة كالتهاب الدرقية تحت الحاد.

يستمر التدبير الدوائي بطريقة المعايرة التدريجية للجرعة أو باستخدام طريقة **"الحصر والإعاضة"** block and replace. وقيمة الطريقتين واحدة. تبقى الحاثة الدرقية TSH مثبطة عدة أشهر حتى بعد التحسن السريري وعودة الـ(T4) والـ(T3) إلى مستواهما الطبيعيين.

أ- معايرة الجرعة التدريجية:

(١)- البدء بالكاربيمازول ٢٠-٤٠ ملغ يومياً.

(٢)- إعادة التقييم بعد ٤-٦ أسابيع مع تخفيض الجرعة تبعاً للحالة السريرية ومستويات الـ(T4) أو الـ(T3). تبقى الموجهة الدرقية الـ TSH مثبطة عدة أشهر؛ ولذلك فهي ليست ذات جدوى في تلك المرحلة.

(٣)- لدى بلوغ السواء الدرقي السريري والمخبري توقف حاصرات بيتا.

(٤)- يعاد التقييم مرة أخرى بعد ٢-٣ أشهر، وفي حالة الضبط الجيد تخفض جرعة الكاربيمازول.

(٥)- تخفض الجرعة تدريجياً بعد ذلك حتى الوصول إلى ٥ ملغ يومياً مدة ٦-٢٤ شهراً إذا استمر ضبط حالة فرط النشاط الدرقي.

(٦)- وأما إذا بقي المريض في حالة سواء درقي على جرعة ٥ ملغ يومياً فيمكن إيقاف العلاج.

يستخدم البروبيل تيوراسيل بالطريقة نفسها (انظر الجدول رقم٦).

ب- طريقة "الحصر والإعاضة": في هذه الطريقة تعطى جرعات قصوى من مضادات الدرقية، أي كاربيمازول ٤٠ملغ يومياً، بهدف تثبيط الغدة الدرقية تثبيطاً كاملاً، والتعويض عن الوظيفة الدرقية بجرعة ١٠٠مكغ ليفوثيروكسين يومياً لدى بلوغ السواء الدرقي. ويستمر العلاج بهذه الطريقة مدة ١٨ شهراً، والفوائد المفترضة هي تجنب التأرجح في وظائف الدرقية في أثناء المعالجة إضافة إلى الاستفادة من تأثير الكاربيمازول المثبط للمناعة. يعد الحمل مضاد استطباب لهذه الطريقة لأن مرور الـ(T4) عبر المشيمة أقل من عبور الكاربيمازول.

ج- نكس المرض: ينكس المرض في نحو ٥٠٪ من المرضى بعد فترة علاجية بالكاربيمازول أو البروبيل تيوراسيل، خلال عامين من إيقاف الدواء وأحياناً بعد ذلك بفترة طويلة. يمكن اللجوء في هذه الحال إلى علاج مطول بمضادات الدرقية أو التفكير بإمكانية الجراحة أو اليود المشع. يصاب معظم المصابين بفرط النشاط الدرقي بسلعة درقية منتشرة (٩٠٪)، ومن غير المحتمل حدوث هجوع العقدة الدرقية الوحيدة أو السلعة المتعددة العقد، لذلك غالباً ما تحتاج إلى معالجة حاسمة. يقل احتمال الهجوع أيضاً كلما كانت درجة فرط النشاط الدرقي شديدة من الناحية المخبرية.

د- سمية الأدوية: أكثر ما يخشى من الأعراض الجانبية للأدوية هو نقص المحببات الذي يحدث في ١ من كل ١٠٠٠ مريض، في أثناء الأشهر الثلاثة الأولى من العلاج. يجب تنبيه جميع المرضى إلى ضرورة طلب تعداد خلايا الدم عاجلاً حين حدوث حمى غير مفسرة أو التهاب البلعوم الحاد- مع

الدواء	جرعة البداية	التأثيرات الجانبية	ملاحظات
الأدوية المضادة للدرق:			
- كاربيمازول	٢٠-٤٠ملغ يومياً، كل ٨ ساعات أو جرعة واحدة	طفح جلدي، غثيان، قياء، آلام مفصلية، نقص محببات (٠,١٪)، يرقان.	المستقلب الفعال هو ثيامازول (ميثيمازول)
- بروبيل تيوراسيل	١٠٠-٢٠٠ملغ كل ٨ ساعات	طفح جلدي، غثيان، قياء، نقص محببات	تأثير إضافي بمنع تحول T3 إلى T4
حاصر بيتا للسيطرة على الأعراض: احتمال تطلب الحالة جرعات أكبر من المعتاد. - بروبرانولول	٤٠-٨٠ ملغ كل ٦-٨ ساعات	تجنب استخدامه في حالات الربو	تستخدم الأدوية الخالية من أي نشاط مقلد للودي، بسبب الحساسية العالية للمستقبلات

الجدول (٦) الأدوية المستخدمة في معالجة فرط النشاط الدرقي

ضرورة توثيق ذلك كتابياً. والعرض الجانبي الأكثر شيوعاً هو الطفح الجلدي الذي يتطلب تغيير الدواء. وحين حدوث التسمم من الكاربيمازول يُبَدل العلاج إلى بروبيل تيوراسيل، وكذلك العكس، مع ندرة التقاطع بين الدواءين من ناحية الأعراض الجانبية (انظر الجدول رقم ٦).

٢- اليود المُشعُ:

يعطى اليود المشع للمرضى من الفئات العمرية كافة، باستثناء الحوامل والمرضعات فهو فيهن مضاد استطباب مطلق. وهو أكثر طرائق المعالجة في الولايات المتحدة.

يعطى اليود ١٣١ بجرعة تراوح بين ٢٠٠ و٥٥٠ ميغابيكيريل MBq بسبب تنوع حساسية كل غدة وقبطها. يتراكم اليود في الدرق ويسبب تخريبها بالتشعيع الموضعي، وقد تمر أشهر قبل ظهور الفعالية الكاملة له. يستمر العلاج حتى الوصول إلى السواء الدرقي، ثم توقف الأدوية ٤ أيام على الأقل قبل تناول جرعة اليود المشع، وتستأنف بعد ٣ أيام من تناول الجرعة. والفترة التي يوقف فيها العلاج قبل استعمال اليود المشع يجب أن تكون أطول في الذين يعالجون بالبروبيل تيوراسيل من الذين يعالجون بالكاربيمازول وذلك بسبب فعل البروبيل تيوراسيل في الحماية من الإشعاع. ولا يحتاج العديد من المرضى للعودة إلى الدواء بعد تناول اليود المشع.

قد يحدث إزعاج أو عدم ارتياح في مقدم العنق مع اشتداد أعراض الانسمام الدرقي مباشرة بعد الجرعة: ويجب العلاج بالبروبرانولول، وبالكاربيمازول. ويعود المرضى إلى حالة السواء الدرقي في مدة ٢-٣ أشهر. يميل المصابون بالاعتلال العيني نحو سوء الحالة بعد جرعة اليود المشع مقارنة بالعلاج الدوائي: ما يجعل الإصابة العينية مضاد استطباب نسبي لليود المشع ولكن يمكن الوقاية من ذلك بإعطاء الستيروئيدات القشرانية corticosteroids .

يحدث القصور الدرقي لدى غالبية المرضى خلال الأعوام العشرين التالية للجرعة. ويعود نحو ٧٥٪ من المرضى إلى السواء الدرقي خلال فترة قصيرة مع بقاء نسبة صغيرة منهم في حالة فرط نشاط، الأمر الذي يتطلب إعطاء جرعة ثانية من اليود المشع. من الضروري مراقبة وظائف الدرقية فترة طويلة بإجراء عدة تحاليل في أثناء العام الأول، ثم إجراء تحليل واحد كل عام على الأقل.

بقي دور اليود المشع المسرطن مثار جدل فترة طويلة من الزمن، إلا أنَ الأغلبية الساحقة من الأدلة تشير إلى عدم زيادة حدوث السرطان أو الوفيات على نحو عام بعد العلاج باليود المشع (لا بل تشير بعض التقارير إلى انخفاض كبير في هذه الحالات)، إلا أن نسبة سرطان الدرقية قد تزداد على نحو كبير، مع بقاء هذا الاحتمال قليلاً جداً إذا ما نظر إلى الأرقام المطلقة.

٣- الجراحة:

استئصال الدرق تحت التام: تجرى الجراحة للمرضى الأسوياء درقياً، وتقتضي إيقاف الدواء المضاد للدرق ١٠-١٤ يوماً قبل الجراحة مع إعطاء يوديد البوتاسيوم (٦٠ملغ ثلاث مرات يومياً) وذلك للتخفيف من توعية الغدة.

ويجب أنْ يُجريَ الجراحة جراحٌ خبير للتقليل من **المضاعفات المحتملة** وهي:

أ- النزف المبكر الذي قد يؤدي إلى انضغاط الرغامى أو الاختناق، ويتطلب نزع الغرز سريعاً للسماح بمرور الدم أو تفجير الورم الدموي الضاغط.

ب- إصابة العصب الحنجري الراجع في ١٪ من الحالات. يجب فحص حركة الحبال الصوتية قبل العمل الجراحي. قد تحدث بحة خفيفة في الصوت وينصح بتجنب استئصال الدرق لدى المغنين المحترفين.

ج- قد يحدث هبوط عابر في كلسيوم المصل في ١٠٪ من الحالات، مع حدوث قصور جارات درق دائم في ١٪.

د- من المحتمل عودة فرط نشاط الدرقية في ١-٣٪ من المرضى في العام الأول بعد الجراحة، ثم ١٪ كل عام.

هـ- يحدث قصور درق في فترة عام من الجراحة لدى ١٠٪ من المرضى، مع ازدياد هذا الاحتمال فيما بعد. ويزداد هذا الاحتمال بوجود أضداد الدرق من نمط Anti-TPO. وفي الأماكن التي تحتفظ بسجلات مؤتمتة للنتائج السنوية للموجهة الدرقية الـ TSH يظهر القصور الدرقي لدى نسبة عالية من المرضى في الأعوام التي تلي الجراحة.

اختيار العلاج:

تعتمد استطبابات كل من الجراحة أو اليود المشع على:

- رغبة المريض.
- الأعراض الجانبية المستمرة للدواء.
- عدم الالتزام بالمعالجة.
- تكرر نكس فرط النشاط حين إيقاف الدواء.
- هناك حالات خاصة تتطلب الجراحة تحديداً: السلعة الدرقية الكبيرة، وقلة احتمال هجوع فرط النشاط الدرقي بالمعالجة الدوائية.

حالات خاصة من فرط النشاط الدرقي:

١- **العاصفة الدرقية:** هذه الحالة نادرة، إلا أن نسبة الوفيات منها ١٠٪. تتصف بتدهور سريع لحالة فرط النشاط

الدرقي مصحوباً بفرط حرارة، وتسرع قلب شديد، وهياج، وقصور قلب واضطراب وظائف الكبد. والعادة وجود عامل مؤثر لذلك كالشدة، أو الخمج أو الجراحة على مريض غير محضر جيداً، أو المعالجة باليود المشع. يقلل التدبير الجيد من فرص حدوث هذه المضاعفة ومعظم الحالات التي توصف "بالنوبة الدرقية" هي حالات شديدة وغير معقدة من فرط النشاط الدرقي.

العلاج إسعافي: يجب البدء على الفور بجرعات قصوى من البروبرانولول إضافة إلى يوديد البوتاسيوم، ومضادات الدرق، والستيروئيدات القشرانية (التي تكبت الكثير من مظاهر فرط النشاط الدرقي)، ومع كل الإجراءات الداعمة من الضروري السيطرة على اضطراب النظم وقصور القلب أيضاً.

٢- فرط نشاط الدرقية في الحمل والحياة الجنينية: يعدّ المستوى المرتفع لموجهة الغدد التناسلية المشيمائية البشرية (beta-human chorionic gonadotropin) في الحمل محرضاً ضعيفاً لمستقبل الموجهة الدرقية (TSH)، ينجم عنه تثبيط للـ (TSH) مع ارتفاع طفيف في كل من الـ(T4) والـ(T3) في الثلث الأول من الحمل وقد يرتبط بالقياء المفرط الحملي. إلا أن فرط النشاط الحقيقي لدى الأم في أثناء الحمل هو أمر غير شائع وعادة ما يكون طفيفاً. قد يكون التشخيص صعباً بسبب تقاطع الأعراض مع أعراض الحمل إضافة إلى وظائف الدرق المضللة، ومع إمكان الاعتماد على الموجهة الدرقية (TSH) لوضع التشخيص غالباً ما يكون السبب هو داء غريف. تستطيع أضداد الدرق المحرضة للـ TSH عبور المشيمة لتحرض الدرق لدى الجنين، ويقوم الكاربيمازول بعبور المشيمة أيضاً، وفي الوقت نفسه تعبر كميات قليلة جداً من الـ(T4) ولذلك لا تستطب المعالجة بطريقة "الحصر والإعاضة". ينصح باستخدام أصغر جرعة ممكنة من الكاربيمازول مع مراقبة الجنين. ويجب إخبار اختصاصي الأطفال كي يجري فحصاً دقيقاً مباشرة بعد الولادة: فالمعالجة الزائدة بالكاربيمازول قد تسبب سلعة درقية لدى الجنين. والكلمة متفقة على سلامة الإرضاع في أثناء المعالجة بجرعات عادية من الكاربيمازول أو البروبيل تيوراسيل.

وعند الضرورة (الحاجة إلى استخدام جرعات كبيرة، أوعدم التزام المريضة، أو أعراض جانبية للدواء) يفضل إجراء الجراحة في الثلث الثاني من الحمل. ويبقى الحمل مضاد استطباب مطلق لليود المشع.

٣- الجنين وداء غريف الأمومي maternal Graves disease: إن وجود قصة داء غريف لدى أي أم يعني احتمال وجود أضداد محرضة للدرقية thyroid stimulating immunoglobulins (TSI) في الدوران. حتى لو تمت المعالجة (جراحة على سبيل المثال) يبقى احتمال قيام الغلوبولين المناعي الوالدي بتحريض الغدة الدرقية لدى الجنين: ما يجعل الجنين في حالة فرط نشاط في حين تكون الأم في حالة سواء درقي.

يجب مراقبة هذه الحالات في أثناء الحمل، ويعد معدل ضربات قلب الجنين نوعاً من المقايسة البيولوجية المباشرة لوضع الدرق لدى الجنين، وينصح بالمراقبة مرة كل شهر على الأقل. ويعد ارتفاع معدل ضربات القلب فوق ١٦٠/دقيقة مؤشراً قوياً على وجود فرط نشاط درق جنيني، ويستطب عندها البدء بالكاربيمازول مع إعطاء الأم البروبرانولول أو من دون ذلك. قد تفيد المعايرة المباشرة للأضداد المحرضة للـ TSH في التنبؤ بإصابة الجنين بالانسمام الدرقي. ويجب إعطاء الأم الثيروكسين منعاً من حدوث القصور الدرقي لديها، ولاسيما أن الثيروكسين لا يعبر المشيمة بسهولة. وتعد الأدوية المقلدة للودي، والمستخدمة في الوقاية من المخاض المبتسر مضاد استطباب لأنها قد تحرض على تسرع قلب الجنين.

قد يظهر فرط النشاط الدرقي في الوليد لأن نصف عمر الأضداد المحرضة للـ TSH نحو ٣ أسابيع. ويتظاهر ذلك بالتهيج وتأخر النمو ونقص الوزن والإسهال وبعض العلامات العينية. يصعب أحياناً تفسير نتائج الاختبارات بسبب تغير المجال الطبيعي مع تغير العمر في هذه المرحلة. وقد يرتبط فرط النشاط الدرقي غير المعالج في الولدان بفرط الحركية في مرحلة الطفولة.

٤- مقاومة الهرمون الدرقي: مقاومة الهرمون الدرقي حالة وراثية تنجم عن خلل مستقبل الهرمون الدرقي. تصيب الطفرات المستقبل (TR beta) مؤدية إلى مستويات أعلى من الهرمون الدرقي لإحداث التأثير الخلوي نفسه. وتؤدي آليات التلقيم الراجع الطبيعية إلى مستويات مرتفعة من الـ(T4) مع موجهة درقية (TSH) طبيعية للحفاظ على حالة سواء درقي. **ينجم عن هذا عاقبتان:**

● **أولاً-** تبدو وظائف الدرق غير طبيعية حتى بوجود مريض سوي درقياً، ولا حاجة إلى المعالجة، إلا أن استشارة الاختصاصي ضرورية لتمييز فرط النشاط الناجم عن إفراز غير طبيعي للـ TSH.

● **ثانياً**- تختلف مستقبلات الهرمون الدرقي باختلاف النسج، وفي بعض العائلات المصابة قد تكون الاستجابة طبيعية في مستقبلات بعض النسج. في هذه الحالة تؤدي مستويات الهرمون الدرقي المرتفعة إلى استمرار حالة السواء الدرقي على مستوى النخامى والوطاء (المسؤول عن تنظيم إفراز TSH)، وتؤدي إلى حالة فرط نشاط درقي على مستوى القلب والعظام حيث المستقبلات الهرمونية طبيعية، بالرغم من مستوى موجهة درقية (TSH) طبيعي. حالة "المقاومة الجزئية للهرمون الدرقي" هذه يصعب تدبيرها على نحو فعال.

العواقب طويلة الأمد لفرط نشاط الدرقية:

تدل المتابعة المديدة لحالة فرط النشاط الدرقي على زيادة الوفيات زيادة طفيفة على نحوعام، تتأثر بها جميع الأعمار، وهي غير مفسرة على نحو كامل وتميل للحدوث في العام الأول بعد التشخيص. وقد تزداد خطورة الإصابة بتخلخل العظام في مرضى فرط النشاط الدرقي المعالجين. يزداد احتمال الإصابة بالرجفان الأذيني في المرضى الذين تكون لديهم مستويات الحاثة الدرقية (TSH) منخفضة، الأمرالذي يحمل بدوره مخاطر الإصابة بالخثار أو الصمات.

سابعاً- الاعتلال العيني بالأمراض الدرقية:

يعرف أيضاً بداء **غريف العيني**.

الآلية الإمراضية:

يعود الاعتلال العيني في داء غريف إلى استجابة مناعية نوعية تؤدي إلى التهاب الأنسجة خلف الحجاج. ويؤدي التورم والوذمة التي تصيب العضلات العينية إلى تحدد حركتها وإلى الجحوظ الذي غالباً ما يكون ثنائي الجانب وقد يكون أحادي الجانب. ويؤدي ضغط العصب البصري الشديد إلى ضموره في المراحل المتقدمة.

من الناحية النسيجية تشاهد وذمة بؤرية مع ترسب مواد الغليكوزأمينوغليكان glycosaminoglycans. يليها التليف fibrosis. وتبقى هوية المستضد الذاتي المحرض لهذه الاستجابة المناعية مجهولة، ولكن يبدو أنه مستضد موجود في الأنسجة خلف الحجاج ويحمل تفاعلية مناعية مشابهة لمستقبل الحاثة الدرقية TSH.

يبقى الاعتلال العيني محصوراً بداء غريف، وقد يظهر في طور فرط النشاط، أو السواء الدرقي أو في طور القصور الدرقي أيضاً. والعادة أن يفصل بين ظهور أحد هذين الحادثين - الاضطراب الدرقي والاعتلال العيني - والحادث الآخر نحو عامين، إلا أن أعواماً يمكن أن تفصل بين ظهورهما. وتظهر أضداد مستقبلات الموجهة الدرقيةTSH في الغالبية الساحقة من هذه الحالات إلا أنَّ شأنها في الآلية الإمراضية غير واضح. ومن الملاحظ أنَّ الاعتلال العيني أكثر انتشاراً وشدة بين المدخنين.

الملامح السريرية:

تعد المظاهر السريرية وصفية، إلا أنَّ الاعتلالَ العيني يبدي طيفاً واسعاً من الوخامة. معظم مرضى داء غريف يعانون من الألم، والدُّماع أو جحوظ العين، و"الحملقة" بسبب تراجع الجفن العلوي. يحدث الجحوظ الأكثر شدة في قليل من الحالات، ويرافقه عدم الارتياح وتحدد حركة العين، إضافة إلى تراجع القدرة البصرية بسبب انضغاط العصب البصري وهي حالة غير شائعة نسبياً. يؤدي كل من الجحوظ وتراجع الجفن إلى عدم إغلاق العين إغلاقاً كاملاً وقد يتسبب بإصابة القرنية. وقد تشاهد وذمة حول الحجاج ووذمة الملتحمة مع علامات التهابية.

لا تتناسب شدة الأعراض العينية مع شدة فرط النشاط الدرقي أو الحاجة إلى الأدوية المعالجة، إلا أنَّ تدهور الأعراض العينية يشاهد بعد استعمال اليود المشع (١٥٪ مقارنة مع ٣٪ بالعلاج الدوائي). تتراجع القدرة البصرية في ٥-١٠٪ من الحالات فقط، إلا أن الإزعاج الناجم وكذلك الناحية التجميلية تسببان القلق للمريض المصاب.

الاستقصاءات:

ليس هناك حاجة إلى كثير من الاستقصاءات لأن الحالة وصفية وثنائية الجانب غالباً. تتم معايرة الموجهة الدرقية وكذلك الـ (T3) والـ (T4).

هناك عدة طرائق لتصنيف الاعتلال العيني إلا أنها ليست معتمدة على نطاق واسع. ولكن لا بد من طريقة لتوثيق حركة العين، ودرجة الوذمة والالتهاب. يجب قياس الجحوظ العيني للتمكن من مراقبة تطور الحالة. تُطلب الاستقصاءات الشعاعية كالرنين المغنطيسي أو التصوير المقطعي المحوسب لنفي أورام الحجاج الشاغلة للحيز، ومشاهدة العضلات العينية المتضخمة أو العصب البصري المشدود بسبب ارتفاع التوتر داخل الحجاج.

المعالجة:

يجب معالجة الانسمام الدرقي إذا كان موجوداً، ولن تؤدي المعالجة إلى تحسن الأعراض العينية مباشرة، مع تأكيد تجنب القصور الدرقي لأنه قد يؤثر سلباً في الأعراض العينية. يجب إيقاف التدخين. قد يكون علاج الاعتلال العيني جهازياً أو موضعياً، مع ضرورة التعاون الوثيق بين

مختص الغدد والأمراض العينية:

١- توصف قطرات الميثيل سيللوز العينية للمساعدة على ترطيب العين والشعور بالراحة.

٢- ينام بعض المرضى بوضعية الجلوس لأن ذلك يحسن أعراضهم.

٣- يمكن استخدام شريط لاصق على الأجفان للتأكد من إغلاق العينين في أثناء النوم، وفي حالات نادرة يمكن اللجوء إلى تقطيب الأجفان جراحياً.

٤- تقلل الستيروئيدات القشرانية (بردنيسولون ٣٠-١٢٠ملغ يومياً) من الالتهاب في حال اشتداد الأعراض، أو الميثيل بردنيسولون الوريدي بجرعات عالية للأعراض الشديدة.

٥- المعالجة الشعاعية بجرعة 20 Gy (مجزأة) قد تُحَسِّن الالتهاب وحركة العين ولكن ما من تأثير يذكر في الجحوظ، ويبقى دور التشعيع مثار جدل.

٦- جراحة الأجفان بهدف حماية العين حين عدم القدرة على إغلاقها.

٧- قد يلجأ إلى الجراحة لإزالة الضغط الحجاجي، ولاسيما في حالات تدهور القدرة البصرية الناجم عن انضغاط العصب البصري، أو لأغراض تجميلية في مرحلة لاحقة أكثر استقراراً.

٨- الجراحة التصحيحية لمعالجة الشفع الناجم عن تحدد حركة العضلات العينية، ويجب تأجيل هذه الجراحة حتى استقرار الحالة لمدة ٦ أشهر على الأقل، على أنْ تَلِيَ جراحة إزالة الضغط عن الحجاج. يمكن للجراحة التجميلية حول العينين أنْ تُحَسِّنَ الشكل.

ثامناً- السلعة (ضخامة الدرقية):

تنتشر السلعة لدى الإناث أكثر من الذكور وقد تكون فيزيولوجية أو مرضية.

المظاهر السريرية:

توجد السلعة في ٩٪ من السكان المفحوصين سريرياً. وتلاحظ عادة من المريض نفسه أو أصحابه وأقاربه بتغير شكل العنق، ومعظمها غير مؤلم مع احتمال حدوث الألم في الحالات الحادة. تتسبب السلعة كبيرة الحجم بعسر البلع أو التنفس، وهذا يدل على انضغاط الرغامى أو المريء.

قد تكون السلعة صغيرة الحجم مرئية (في أثناء البلع) أكثر من أن تكون مجسوسة. ويجب على الفاحص السريري أن يقيِّم حجم الغدة الدرقية وشكلها وقوامها إضافة إلى تحركها، وتحديد حدودها السفلية (لنفي الدرق الغاطس أو تأكيده). وقد يسمع بالإصغاء حفيف أو لغط. يجب البحث عن ضخامات العقد اللمفية وتحديد وضعية الرغامى إن أمكن، كما يجب تقييم حالة المريض الدرقية السريرية .

يجب السؤال تحديداً عن الأدوية المستخدمة ولاسيما إذا كان أحدها يحتوي على اليود، كذلك السؤال عن قصة تعرض سابق للأشعة.

بعض النقاط الخاصة:

١- ترافق كلاً من فترتي البلوغ والحمل زيادة منتشرة في حجم الغدة الدرقية.

٢- الضخامة الدرقية المؤلمة قد تمثل التهاب الدرقية أو عقدة كيسية نازفة أو ورماً درقياً نادراً.

٣- تؤدي الجرعات الزائدة من الكاربيمازول أو البروبيل تيوراسيل إلى ظهور السلعة.

٤- قد تحدث الضخامة عن نقص اليود أو أدواء تركيب الهرمون الدرقي.

التقييم:

يجب التفكير في ناحيتين أساسيتين: الطبيعة الإمراضية للسلعة، وحالة الدرق لدى المريض.

يمكن الحكم على طبيعة السلعة سريرياً حيث تقسم إلى سلعة منتشرة وسلعة عَقِدة، مع اختلاف أسباب كل منهما (الجدول رقم٧).

١- السلعة المنتشرة:

أ- السلعة البسيطة: لا يوجد هنا سبب واضح للضخامة التي تكون منتظمة ومطاطية القوام. قد ترتبط مع أضداد محرضة لنمو الدرق.

ب- **الأدواء الدرقية المناعية الذاتية:** يرافق داء هاشيموتو فرط النشاط الدرقي مع ضخامة منتشرة وقاسية الملمس، ووجود حفيف مرافق لحالة فرط النشاط.

ج- **التهاب الدرقية:** يشير وجود إيلام حاد في سلعة درقية منتشرة إلى التهاب فيروسي (دي كيرفان). قد تترافق الحالة مع انسمام درقي عابر وارتفاع مستوى الـ(T4).

٢- السلعة العقدة:

أ- **السلعة عديدة العقد:** تعد السلعة عديدة العقد الأكثر شيوعاً ولاسيما بين المرضى المتقدمين في السن. يكون المريض سوياً درقياً، وقد يكون بحالة فرط نشاط صريح أو طفيف (أي الموجهة الدرقية -TSH- مثبطة مع T4 وT3 طبيعيين). تعد السلعة العقدة أكثر أسباب انضغاط الرغامى أو المريء شيوعاً، وقد تكون السبب في شلل العصب الحنجري الراجع. وقد تمتد هذه السلعات باتجاه الجوف الصدري.

السلعة - الأنواع والأسباب
السلعة المنتشرة: - البسيطة: × الفيزيولوجية (البلوغ، الحمل) - المناعية الذاتية: ● داء غريف ● داء هاشيموتو - التهاب الدرقية: ● الحاد (دي كيرفان) عوز اليود (السلعة المتوطنة) عسر تركيب الهرمون الدرقي مولدات السلعة (مثال: السلفونيليوريا)
السلعة العقدة: - العديدة العقد - العقدة الوحيدة - المتليفة (ريدل) - عقد كيسية
الأورام: - الغدومات (الأورام الغدية) - الكارسينوما - اللمفومة
أسباب متنوعة: - الساركوئيد - التدرن
الجدول (٧)

تبقى السلعة العقدة ذات ملامح سريرية واضحة، ومع تطور التصوير بالأمواج فوق الصوتية العالي الدقة تكشف عقد صغيرة ومتعددة ضمن سلع درقية تبدي ضخامة معممة بالفحص السريري وتكون غالباً مناعية المنشأ. وقد تنتشر هذه العقد في ٤٠٪ من السكان الطبيعيين.

ب- العقدة الدرقية الوحيدة: تمثل العقدة الدرقية الوحيدة معضلة في التشخيص، إذ يجب التفكير باحتمال الخباثة في كل عقدة درقية وحيدة، مع العلم أن معظم العقد الدرقية إما كيسية وإما سليمة، وقد تكون العقدة الكبرى ضمن سلعة متعددة العقد. يكمن التحدي في الكشف عن الأقلية الخبيثة من العقد لتعالَج بالجراحة من بين الأكثرية الحميدة من هذه العقد التي لا تحتاج إلى إجراء جراحي. وقد يشير إلى احتمال كارسينوما درقية نمو العقدة السريع، أو ضخامات عقد لمفاوية مجاورة، أو ألم في بعض الأحيان. أما عوامل الخطورة لسرطان الدرق فهي التعرض السابق للأشعة، وعوز اليود المزمن وآفات عائلية نادرة.

العقدة الوحيدة السمية أمرٌ نادرٌ، وقد ترتبط بانسمام الـ(T3).

ج- السلعة المتليفة: تليف الدرق (التهاب درقية ريدل Riedel's thyroiditis) حالة نادرة، تنجم عنها سلعة "خشبية" الملمس. ترتبط هذه الحالة ببؤر تليف على الخط المنصَّف، ويصعب التمييز بينها وبين سرطان الدرق لأنها قاسية وغير منتظمة الملمس. تتضمن المؤشرات السريرية أعراضاً التهابية جهازية وارتفاع الواسمات الالتهابية.

د- الخباثة: إضافة إلى سرطانة الدرقية تشكل الدرقية موقعاً نادراً للانتقالات الثانوية أو اللمفومة الأولية.

الاستقصاءات:

تطلب الاختبارات المناسبة بتوجيه من الموجودات السريرية:

١- اختبار وظائف الدرق: الموجهة الدرقية TSH، والـ(T4) الحر أو الـ(T3) الحر (الجدول رقم١).

٢- أضداد الدرقية: لنفي الأسباب المناعية الذاتية.

٣- التصوير بالأمواج فوق الصوتية (الصدى): يعد التصوير بالأمواج فوق الصوتية وسيلة حساسة لفحص العقيدات الدرقية إذ يمكن من التفريق بين العقد الصلبة والكيسية. إضافة إلى أنَّهُ يمكن من الكشف عن وجود عقيدات متعددة إلى جانب العقدة المجسوسة سريرياً. إلا أن هذه الوسيلة محدودة الفائدة: إذ إن العقيدات الكيسية قد تكون خبيثة، وقد تنشأ أورام خبيثة ضمن سلعة متعددة العقد: لهذا السبب يفضل أخذ الرشافة بالإبرة الرفيعة غالباً، بتوجيه الصدى.

٤- تصوير شعاعي لمدخل الصدر والصدر: لتحري انضغاط الرغامى، أو السلعة الغاطسة لدى مرضى الضخامة الدرقية الشديدة مع وجود أعراض سريرية للسلعة الغاطسة.

٥- الرشافة بالإبرة الرفيعة fine needle aspiration: يقدر احتمال الخباثة في العقدة الدرقية الوحيدة أو المسيطرة في سلعة عديدة العقد بـ ٥٪. ولهذا السبب يجب إجراء الرشافة بالإبرة الرفيعة لكشفها. يمكن أن تؤخذ الرشافة في العيادة الخارجية، ويستطيع مختص خبير بعلم الخلايا cytopathology أن يميز بين العقدة السليمة والعقدة الخبيثة.

تقلّل الرشافة الدرقية من الحاجة إلى الجراحة، ولكن هناك نسبة سلبية كاذبة ٥٪ يجب أن تبقى بالحسبان (يُعلم بها المريض). ويُنصح بمتابعة كل عقدة درقية تم تقييمها عقدة سليمة من دون استئصال جراحي.

٦- التفريسة الومضانية للدرقية: (باليود ١٣١ أو ١٢٥) قد تكون مفيدة للتمييز بين عقدة وظيفية (حارة) وغير وظيفية (باردة). ونادراً ما تكون العقدة الحارة خبيثة، مع احتمال ١٠٪ خباثة في العقدة الباردة. وقد حلت الرشافة بالإبرة الرفيعة محل النظائر المشعة في كثير من الحالات لتشخيص العقد الدرقية.

المعالجة:

١- السلعة السوية درقياً: تتّصف الكثير من السلعات الدرقية بأنها صغيرة الحجم لاعرضية، ويمكن مراقبتها (من قبل المريض نفسه على المدى الطويل). إنّ ظهور سلعة درقية بسيطة مع سواء درقي في فترة البلوغ أو الحمل نادراً ما يحتاج إلى أي تداخل، وبالإمكان التأكيد للمريض تراجع هذه الضخامة غالباً. يستطب العلاج حينما تكون اختبارات وظائف الدرق مضطربة بهدف العودة إلى السواء الدرقي.

أما استطبابات التداخل الجراحي فهي:

أ- احتمال الخباثة: مايدعو للقلق النمو السريع، والألم، وضخامة العقد اللمفية الرقبية، وتغير الصوت والتعرض السابق للأشعة، وتصبح الجراحة ضرورية حين تكون نتيجة الرشافة بالإبرة الرفيعة إيجابية أو مشتبهة، أو إذا كان مشعر الشك عالياً حتى بوجود نتيجة سلبية للرشافة (ولاسيما حين يكون المريض قلقاً من احتمال السلبية الكاذبة للرشافة).

ب- أعراض انْضغاط الرغامى أو المري: يجب نفي احتمال السلعة الغاطسة خلف القص.

ج- أسباب تجميلية: قد تكون الضخامة الدرقية مصدر قلق للمصاب بها بالرغم من سلامتها وظيفياً وتشريحياً.

و قد حُدِّدَت التدابيرُ الناظمة للحالات المحتملة لاستخدام اليود المشع في بعض السلعات الدرقية السوية حين لا تكون الجراحة خياراً مرغوباً فيه.

٢- العقدة السمية: تعالج العقدة السمية بالبداية دوائياً، مع الحاجة إلى الجراحة أو اليود المشع في أغلب الحالات.

عاشراً- سرطان الدرقية:

يبين (الجدول رقم ٨) أنواع السرطانات الدرقية، وأهم ملامحها وعلاجها. ومع عدم شيوعها تعدّ السبب بأربعمئة وفاة سنوياً في المملكة المتحدة، أما في الولايات المتحدة فيبلغ وقوع هذا السرطان ٣٠٠٠٠ حالة سنوياً. أكثر من ٧٥٪ من الحالات يحدث في الإناث، تظهر في ٩٠٪ على شكل عقدة درقية وحيدة، وقد تظهرَ على شكل ضخامات عقدية لمفاوية رقبية (٥٪)، أو انتقالات إلى الرئة أو الدماغ أو الكبد أو العظام.

قد تكون السرطانات المشتقة من الظهارة الدرقية حليمية papilliform أو جريبية follicular (متمايزة)، أو كشمية anaplastic (غير متمايزة). أما السرطان اللبيmedullary (٥٪ من مجموع سرطانات الدرق) فمشتق من الخلايا C المفرزة للكالسيتونين. إن نشوء السرطانات الظهارية الدرقية أمر غير مفهوم تماماً، ما عدا حالات الكارسينوما الحليمية العائلية، وتلك التي تلي التعرض للأشعة أو تناول اليود المشع (مثال: ما بعد حادثة تشيرنوبيل). وتعد هذه السرطانات خاملة هرمونياً، إذ يندر جداً ارتباطها بفرط نشاط الدرق؛ إلا أن أكثر من ٩٠٪ منها يفرز الثيروغلوبولين، الذي يستخدم واسماً ورمياً (الجدول رقم ٨).

١- السرطان الحليمي والجريبي: تبقى الجراحة الخط الأول للعلاج، وهي استئصال الحالات المحدودة ضمن الدرقية استئصالاً تاماً أو قربَ تام. ويجري تجريف العنق الناحي أو الموسع في انتشار المرض إلى العقد أو الأنسجة المجاورة.

تقوم غالبية هذه الأورام جيدة التمايز بضبط اليود، وتُنصحُ معظم الهيئات الطبية بالمعالجة باليود المشع بعد العمل الجراحي بهدف القضاء على ما تبقى من النسيج الدرقي. يُمكِّن هذا من الكشف عن نسيج سرطاني متبقٍ من خلال المسح الومضاني بجرعات منخفضة من اليود المشع، والمعالجة بجرعات كبيرة إذا اقتضت الحاجة (٥,٥-٧,٥ غيغابيكيريل).

وإذا حدث النكس غالباً ما يكون موضعياً وفي العقد المجاورة، وتبقى الرئتان والعظام الهدف الأول للانتقالات البعيدة.

يعالج المرضى بجرعات مثبطة من الهرمون الدرقي الثيروكسين (بهدف تخفيض الموجهة الدرقية TSH إلى ما دون الحد الطبيعي) للتقليل من احتمال النكس. يراقب المريض سريرياً ومخبرياً باستخدام الثيروغلوبولين واسماً ورمياً. ويكون الثيروغلوبولين أكثر حساسية حين ارتفاع الحاثة الدرقية، الأمر الذي يتطلب سحب المعالجة بالثيروكسين. ويمكن إعطاء الـ TSH المأشوب، أو recombinant human TSH (rh- TSH)، بجرعة ٩٠٠ مكغ (جرعتان خلال ٤٨ ساعة) لتحريض الثيروغلوبولين من دون الحاجة إلى إيقاف الثيروكسين. وارتفاع الثيروغلوبولين يوجه نحو احتمال نكس

نوع السرطان	التواتر	السلوك	الانتشار	الإنذار
الحليمي	٧٠٪	ينتشر في الأعمار المبكرة	موضعي. أحياناً انتقالات إلى الرئة والعظام	جيد ولاسيما لدى الشباب
الجريبي	٢٠٪	أكثر شيوعاً لدى الإناث	انتقالات إلى الرئة والعظام	جيد، إذا كان قابلاً للاستئصال
اللاامتمايز	< ٥٪	عدواني	ينتشر موضعياً	سيئ جداً
اللمفوما	٢٪	متغير		يستجيب أحياناً للأشعة
اللبي	٥٪	عائلي عادة	موضعي مع انتقالات	سيئ، مع سير سريري بطيء

الجدول (٨) أنواع السرطانات الدرقية وأهم ملامحها.

الإصابة، مما يستدعي إجراء ومضان كامل الجسم باليود ١٣١.

ويعد الإنذار جيداً جداً إذا ما استؤصلت هذه الأورام في مرحلة وجودها داخل الغدة الدرقية، مع بقاء الإنذار جيداً حتى بوجود الانتقالات وقت التشخيص بفضل المعالجات النوعية المتوافرة الآن. العوامل المنبئة بإنذار سيئ هي العمر > ٤٠ عاماً، وحجم الورم الأساسي > ٤سم، والانتشار العياني لمحفظة الدرق والأنسجة المجاورة.

٢- السرطان غير المتمايز (الكشمي)anaplastic thyroid carcinoma واللمفومة: لا تستجيب هذه الأورام لليود المشع، مع استجابة بسيطة للمعالجة الشعاعية الخارجية.

٣- السرطان اللبي: ينشأ السرطان اللبي بصفة ورم غدي صماوي من الخلايا C الدرقية المفرزة للكالسيتونين. غالباً ما ترتبط هذه الحالة بالنمط الثاني من الأورام الغدية المتعددة multiple endocrine neoplasia 2 (MEN 2)، وبالرغم من غياب العناصر الأخرى لـ MEN2. يبدي نحو ٢٥٪ من المرضى المصابين بهذا السرطان طفرة في طليعة الجين الورمي RET، مما يعطي المجال لتقديم المشورة الوراثية واختبارات النخل في العائلات. يوصى باستئصال الدرق التام وتجريف العقد اللمفاوية المجاورة تجريفاً واسعاً. ويكثُرُ الانتشار الموضعي والانتقالات، بالرغم من أن سير المرض بطيء.

أمراض الكظر - محور القشرانيات السكرية

زينب العرفي

تشريح الكظر وفيزيولوجيته:

تقع غدتا الكظر في قطبي الكليتين العلويين، تتألف كل منهما من قشرٍ يفرز الستيروئيدات ولب يصنع الكاتيكولامينات ويختزنها ويفرزها.

ينتج قشر الكظر **ثلاثة أصناف** من الهرمونات الستيروئيدية صُنفت اعتماداً على أفعالها الفيزيولوجية المسيطرة:

- **القشرانيات السكرية** glucocorticoids: ويعد الكورتيزول الهرمون القشراني السكري المسيطر.

- **القشرانيات المعدنية** mineralocorticoids: ويعد الألدوستيرون aldosterone أقواها.

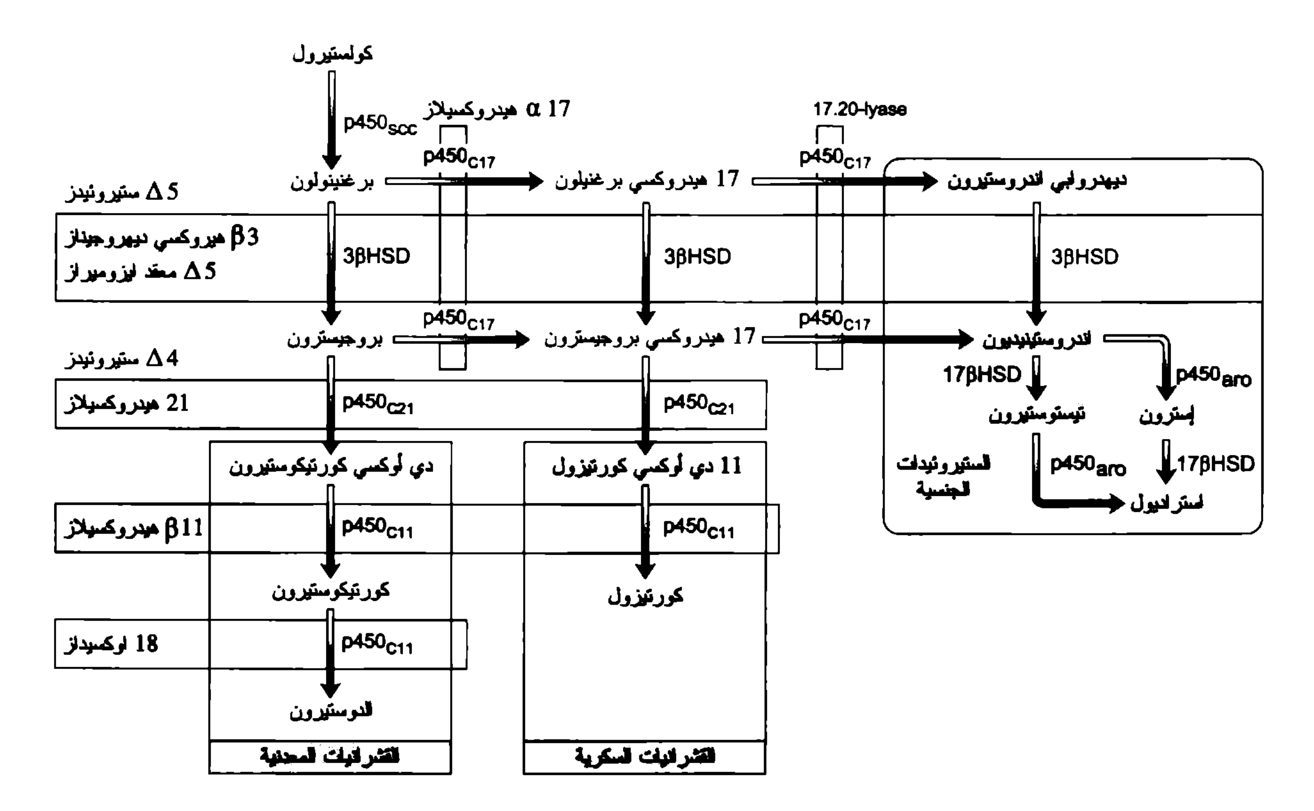
- **الأندروجينات** androgens: يبدأ إنشاء هرمونات قشر الكظر من الكولستيرول، ويعيد تصنيعها تنقل القشرانيات السكرية إلى البلازما حيث يجول الكورتيزول في البلازما بشكلين:

١- **الشكل الحر** وهو يمثل الجزء الفعال حيوياً من الكورتيزول.

٢- **الشكل المرتبط** بالبروتين البلازمي المسمى الغلوبولين الرابط للستيروئيدات القشرية corticosteroid-binding globelin (CBG) وهو ينتج في الكبد.

يعد الهرمون الموجه لقشر الكظر (ACTH) adrenocorticotropic hormone المنظم الرئيس لإنتاج الكورتيزول والأندروجينات الكظرية. ينظم الهرمون الوطائي المسمى الهرمون المحرر (المطلق) للموجه القشري corticotropin releasing hormone (CRH) عمل هرمون ACTH. ويمنع الكورتيزول المُنتج داخلياً (أو الكورتيزول الصناعي المعطى خارجياً للمريض) الوطاء والنخامى من إطلاق CRH/ACTH آلية التلقيم الراجع السلبي.

أما تنظيم إفراز القشرانيات المعدنية فيجري بطريقة مختلفة: إذ يعد جهاز الرينين - أنجوتنسين والبوتاسيوم المنظمين الرئيسين لإنتاجها. تقوم هرمونات قشر الكظر بأفعالها الحيوية بارتباطها بمستقبلات خلوية خاصة بكل واحد منها. وينتج من الارتباط ما يسمى الأفعال البيولوجية للهرمون.



الشكل (١) يبين سبل تصنيع هرمونات قشر الكظر

زيادة أو تحريض	إنقاص أو تثبيط
استحداث السكر	بناء البروتين (في المستويات العالية)
توضع الغليكوجين في الكبد	الاستجابة للأخماج
تحلل الشحم ولا سيما في الأطراف	تحول اللمفاويات
تعزيز استقلاب البروتين والرنا RNA	فرط التحسس المتأخر
توضع الدَسم	اللمفاويات في الدوران
حبس الصوديوم	الحمضات في الدوران
فقد البوتاسيوم	
تصفية الماء الحر	
إنتاج حمض البول	
العدلات في الدوران	

(الجدول (١) التأثيرات المختلفة للقشرانيات السكرية

الستيروئيد	التأثير السكري	التأثير المعدني
كورتيزول (هيدروكورتيزون)	١	١
بريدنيزولون	٤	٠,٧
ديكساميثازون	٤٠	٢
ألدوستيرون	٠,١	٤٠٠
فلودروكورتيزون	١٠	٤٠٠

الجدول (٢) القوة النسبية للقشرانيات السكرية والمعدنية الطبيعية والصنعية

التقييم المخبري لاضطرابات قشر الكظر:

سمحت الإجراءات التشخيصية المتقدمة بالوصول إلى تشخيص اضطرابات قشر الكظر على نحو دقيق جداً.

١- معايرة ACTH البلازما:

هو اختبار مفيد في تشخيص اضطرابات المحور النخامي الكظري. تبلغ التراكيز الطبيعية نحو ٩-٥٢ بيكوغرام/مل. تكون تراكيز ACTH مثبطة في متلازمة كوشينغ التالية لأورام الكظر؛ في حين تكون التراكيز طبيعية أو مرتفعة في متلازمة كوشينغ الناجمة عن ورم نخامي (داء كوشينغ).

٢- معايرة كورتيزول البلازما:

تراوح القيم الطبيعية لكورتيزول البلازما في الساعة الثامنة صباحاً بين ٣-٢٠ مكروغرام/دل. في حين تبلغ القيم في البلازما المأخوذة في الساعة الرابعة بعد الظهر نصف القيم السابقة. وتبلغ القيم البلازمية لكورتيزول البلازما قيماً دون ٣ مكروغرام/دل بين الساعة العاشرة ليلاً والثانية صباحاً.

يزداد إفراز الكورتيزول في سياق الكرب كما هو الحال في الأمراض الحادة وفي أثناء الجراحة وعقب الرضوض. وتكون التراكيز مرتفعة أيضاً في المصابين بالاكتئاب والقمه العصبي والكحولية وقصور الكلية المزمن.

٣- كورتيزول اللعاب المأخوذ في آخر الليل:

يوجد الكورتيزول في اللعاب بشكله الحر (غير المرتبط) ومعايرته في اللعاب طريقة سهلة وموثوقة. يبدي معظم المصابين بمتلازمة كوشينغ نظماً يوماوياً غير طبيعي يتميز بعدم انخفاض قيمه في الليل المتأخر.

٤- معايرة الكورتيزول الحر في البول:

طريقة ممتازة لتشخيص متلازمة كوشينغ. يعاير الكورتيزول البولي الحر في بول ٢٤ ساعة وتختلف القيم

الطبيعية باختلاف طريق المعايرة.

٥- اختبارات التثبيط بالديكساميتازون:

يؤدي إعطاء الديكساميتازون للشخص السليم إلى تثبيط CRH و ACTH بآلية التلقيم الرّاجع وبالتالي تثبيط إفراز الكورتيزول الداخلي. يستخدم هذا الاختبار للتشخيص والتشخيص التفريقي بين داء كوشينغ النخامي ومتلازمة إفراز ACTH المنتبذ ومتلازمة كوشينغ الناجمة عن أورام الكظر. **ولهذا الاختبار عدة أشكال أهمها:**

أ- اختبار الجرعة المنخفضة: يستعمل هذا الاختبار كاختبار نخل أو تقصي لمتلازمة كوشينغ. يعطى المريض ١ملغ ديكساميتازون في الساعة الحادية عشرة ليلاً ويعاير كورتيزول البلازما في الساعة الثامنة من صباح اليوم التالي. وتنفى الإصابة بمتلازمة كوشينغ إذا كانت تراكيز كورتيزول البلازما دون ١,٨ مكروغرام/دل. ولهذا الاختبار العديد من الإيجابيات الكاذبة .

ب- اختبارات الجرعة العالية: يجرى الاختبار بإعطاء المريض ٢ملغ من الديكساميتازون في الساعة الحادية عشرة ليلاً ويعاير الكورتيزول البلازمي في الساعة الثامنة من صباح اليوم التالي. ويبدي المصابون بداء كوشينغ (النخامي) مستويات كورتيزول أقل بنسبة ٥٠٪ من مستوياته المأخوذة في صباح يوم الاختبار، في حين لا تتثبط مستويات الكورتيزول في المصابين بمتلازمة إفراز ACTH المنتبذ. ويفشل التثبيط أيضاً في معظم المصابين بأورام الكظر.

٦- اختبارات التحريض بـ ACTH:

يستعمل هذا الاختبار لتقييم احتياطي المحور النخامي الكظري.

يقيس اختبار التحريض السريع بـ ACTH الصنعي استجابة الكظرين لـ ACTH استجابة حادة. وهو مفيد لتشخيص كل من قصور الكظر الأولي والنخامي المنشأ.

تؤخذ عينة من دم المريض لمعايرة الكورتيزول ثم يعطى ٠,٢٥ ملغ cosyntropin عضلياً أو وريدياً، ثم تؤخذ عينة دم بعد ٣٠ أو ٦٠ دقيقة من الحقن لمعايرة الكورتيزول.

ينبغي أن تتجاوز استجابة الكورتيزول بعد ٣٠ دقيقة من الحقن تراكيز ١٨-٢٠ مكروغرام/دل. إذا لم تكن الاستجابة كافية يوضع تشخيص قصور الكظر. والاستجابة الطبيعية لاختبار ACTH تستبعد كلاً من قصور الكظر الأولي والثانوي في معظم الحالات.

أولاً- قصور قشر الكظر الأولي primary adrenocortical insufficiency:

يسمى هذا المرض **داء أديسون** ويخرب فيه كامل القشر وينقص إنتاج الستيروئيدات السكرية والمعدنية والجنسية، وهو ما يميزه من قصور قشر الكظر الثانوي التالي لمرض الوطاء - النخامي حيث يبقى إفراز الستيروئيدات المعدنية سليماً.

يؤدي نقص الكورتيزول في داء أديسون إلى زيادة إنتاج ACTH وCRH بآلية التلقيم الراجع، وارتفاع مستويات ACTH هو المسؤول المباشر عن زيادة التصبغات.

الوقوع:

داء أديسون مرض نادرٌ يحدث بنسبة تراوح بين ٥٠ و١٠٠ حالة لكل مليون شخص. يصيب الإناث أكثر من الذكور بنسبة ٣:١ تقريباً. ومنذ سنة ١٩٥٠ أصبح التهاب الكظر منيع الذات السبب الرئيس لداء أديسون، في حين كان السل أحد أهم

المناعة الذاتية
الأخماج: التدرن (أقل من ١٠٪)- الفطور - الفيروس المضخم للخلايا - الإيدز.
النزف الكظري.
الأدوية: كيتوكونازول - ميتيرابون - تريلوستان - ميتوتان.
فرط تنسج الكظر الخلقي.
الارتشاح: الانتقالات الخبيثة واللمفومات - الداء النشواني - داء الصباغ الدموي.
داء شيلدر Schilder's disease (حثل المادة البيضاء والكظر adrenoleukodystrophy).
الجدول (٣) أسباب قصور الكظر الأولي

الأسباب لحدوث المرض قبل ذلك التاريخ.

ينتج التهاب الكظر المناعي الذاتي عن تخرّب القشر الكظريّ بأضدادٍ ذاتيةٍ موجهة؛ و٢١ هيدروكسيلاز هو المستضد الشائع. ويترافق وحالات مناعة ذاتية أخرى في متلازمات الأمراض المناعية الغديّة المتعددة نمط I وII (السكري نمط I، فقر الدّم الخبيث، التهاب الدرقية، قصور الدّريقات، قصور المبيض الباكر).

الملامح السريرية:

يؤدي عوز الكورتيزول إلى حدوث الضعف والتعب والقهم والغثيان والقياء وهبوط الضغط ونقص صوديوم الدم ونقص سكر الدم، في حين يؤدي عوز القشرانيات المعدنية إلى ضياع الصوديوم عن طريق الكلى واحتباس البوتاسيوم، ويمكن أن يؤدي ذلك إلى حدوث تجفاف شديد وهبوط الضغط وفرط بوتاسيوم الدم ونقص صوديوم الدم والحماض.

وهناك ثلاث حالات:

١- **قصور الكظر الأولي المزمن:** تشتمل الأعراض الرئيسة في هذه الحالة على فرط التصبغ (في ٩٢٪ من الحالات) والضعف والتعب ونقص الوزن والقهم عند جميع المرضى.

إن فرط تصبغ الجلد والأغشية المخاطية هو من التظاهرات المبكرة لداء أديسون، ووجوده مع الأعراض الآنفة الذكر يوحي بالإصابة بقصور الكظر الأولي. يزداد فرط التصبغ في مناطق الجسم المعرضة للشمس ومناطق الضغط كالمرفقين والركبتين والبراجم والأباخس. كما يحدث فرط التصبغ أيضاً في الطيات الراحية وسرير الأظافر وحلمتي الثديين وهالتيهما، ويجب أن يثير وجودها الشبهة بوجود داء أديسون.

تحدث الاضطرابات المعدية المعوية - ولا سيما الغثيان والقياء - في معظم المرضى، ويحدث هبوط الضغط في نحو ٩٠٪ من المرضى، وقد يحدث نقص سكر الدم الشديد في الأطفال لكنه نادراً ما يحدث في البالغين.

ومن الشائع انقطاع الطمث في المصابات بداء أديسون وكذلك ينقص شعر الإبطين والعانة في النساء نتيجة لنقص إفراز أندروجينات الكظر.

٢- **الأزمة الكظرية الحادة:** وهي تمثل حالة عوز الهرمونات الكظرية عوزاً حاداً وتحدث في المرضى المصابين بداء أديسون الذين تعرضوا لكرب كالخمج أو الرض أو الجراحة أو التجفاف الناجم عن الحرمان من الملح أو القياء.

تشتمل أعراض الأزمة الكظرية الحادة وعلاماتها على تفاقم القهم والقياء والغثيان، ومن الشائع حدوث هبوط الضغط وصدمة نقص الحجم.

يحدث الألم البطني في نحو ٧٥٪ من المرضى ويمكن أن يحاكي حالة بطن حاد، وقد يحدث تخليط ذهني وعدم تركيز وكذلك الحمى التي تنجم عن الخمج أو عن قصور الكظر بنفسه.

ومخبرياً يوحي بتشخيص الأزمة الكظرية الحادة وجود نقص صوديوم الدم وفرط بوتاسيوم الدم ونقص سكر الدم وكثرة اللمفاويات وكثرة الحمضات.

قد تؤدي الصدمة والسبات إلى الوفاة بسرعة في المرضى غير المعالجين.

٣- **النزف الكظري الحاد:** يحدث النزف الكظري ثنائي الجانب في المصابين بأمراض شديدة ولا سيما الذين يتناولون مضادات التخثر.

تشتمل الأعراض والعلامات على الألم البطني أو الظهري وهبوط الضغط والصدمة والحمى والغثيان والقياء وتسرع القلب ونقص سكر الدم. يتطور المرض بسرعة ويفضي إلى الموت في معظم الحالات.

معالجة قصور الكظر الأولي:

تشتمل معالجة الأزمة الكظرية الحادة على:

١- تصحيح نقص الحجم والتجفاف بإعطاء المحاليل الملحية والسكرية وريدياً.

٢- يعطى المريض ١٠٠ ملغ هيدرو كورتيزون صوديوم فوسفات أو صوديوم سوكسينات وريدياً، يلي ذلك ١٠٠ ملغ كل ٦ ساعات مدة ٢٤ ساعة.

٣- حين استقرار حالة المريض يعطى ٥٠ ملغ كل ٦ ساعات.

٤- بعد ٤-٥ أيام من المعالجة الوريدية تستبدل بها المعالجة الفموية بالهيدروكورتيزون وتضاف القشرانيات المعدنية في معظم الحالات.

٥- ينبغي تقييم الحاجة إلى إعطاء المضادات الحيوية حين وجود خمج مع مراعاة تصحيح العوامل المؤهبة الأخرى لحدوث الأزمة الكظرية.

تشتمل معالجة الصيانة لداء أديسون على إعطاء القشرانيات السكرية والمعدنية مدى الحياة.

ويعد الهيدروكورتيزول المستحضر القشراني السكري الرئيس في تدبير المصابين بداء أديسون. وتبلغ جرعة الصيانة من هذا المستحضر ١٥-٣٠ملغ يومياً مقسمة على جرعتين ثلثاها في الصباح والثلث الباقي في المساء المبكر. يستعمل الفلودروكورتيزون معالجة معيضة بالقشرانيات

المعدنية ويعطى بجرعة ٠,٠٥-٠,٢ ملغ يومياً بجرعة واحدة صباحية.

ثانياً- قصور قشر الكظر الثانوي secondary hypoadrenalism:

يعد قصور الكظر التالي لتناول القشرانيات السكرية أكثر الأسباب شيوعاً لقصور الكظر الناجم عن عدم كفاية إفراز ACTH، يلي ذلك قصور الكظر الناجم عن أمراض النخامى والوطاء.

تختلف الملامح السريرية للقصور الثانوي عن الملامح المشاهدة في القصور الأولي: إذ تغيب التصبغات في القصور الثانوي، كما تغيب مظاهر عوز القشرانيات المعدنية كنقص الحجم والتجفاف وفرط بوتاسيوم الدم بسبب سلامة إفراز القشرانيات المعدنية.

كما تشاهد في سياق قصور الكظر الثانوي الناجم عن قصور النخامى الشامل المظاهر السريرية لأعواز هرمونات الدرقية وهرمونات الأقناد.

وقد تشاهد علامات الأورام النخامية المفرزة لهرمون النمو أو البرولاكتين وأعراضها.

ولا حاجة إلى الفلودروكورتيزون في معالجة قصور الكظر النخامي المنشأ ويكتفى بالمعالجة المعيضة بالهيدرو كورتيزون.

ثالثاً- متلازمة كوشينغ Cushing's syndrome:

يستخدم تعبير متلازمة كوشينغ لوصف الحالة الناجمة عن فرط القشرانيات السكرية المزمن.

تصنف المتلازمة عادة إلى:

١- **متلازمة كوشينغ المعتمدة** على ACTH وتشتمل على الورم النخامي المفرز لـ ACTH، وقد كان يدعى سابقاً داء كوشينغ أو زيادة إفراز ACTH المنتبذ.

٢- **متلازمة كوشينغ غير المعتمدة** على ACTH وتشتمل على فرط الستيروئيدات السكرية العلاجي المنشأ iatrogenic وأورام الكظر وفرط تصنع الكظر.

وإذا ما استُثني السبب العلاجي المنشأ: فإن داء كوشينغ النخامي يؤلف نحو ٧٠٪ من حالات متلازمة كوشينغ.

يحدث داء كوشينغ النخامي في كل الأعمار لكنه أكثر حدوثاً بين سن ٢٠-٤٠ عاماً، وهو يصيب النساء أكثر من الرجال بنحو ثماني مرات. أما زيادة إفراز ACTH المنتبذ فإنه يؤلف نحو ١٥٪ من حالات كوشينغ التلقائية، وهو يصيب الرجال أكثر من النساء.

تؤلف أورام الكظر الأولية ما نسبته ١٠٪ من أسباب متلازمة كوشينغ، وهي عموماً أورام حميدة ما عدا الأطفال الذين تكون فيهم الأورام خبيثة في نحو ٥٠٪ من الحالات.

الملامح السريرية:

تشتمل الملامح السريرية لمتلازمة كوشينغ على:

١- **البدانة:** وهي أكثر التظاهرات شيوعاً وتشاهد في نحو ٩٥٪ من المرضى. البدانة مركزية وتتركز في الوجه والعنق والجذع والبطن وتعف عادة عن الأطراف.

يؤدي تراكم الشحم في الوجه إلى مظهر الوجه البدري (الشكل ٢)، كما يؤدي تراكمه في منطقة الرقبة الخلفية إلى ظهور ما يسمى بسنام الجاموس.



الشكل (٢) الوجه البدري في داء كوشينغ

٢- **التغيرات الجلدية:** تشتمل على ضمور البشرة والنسيج الضام المبطن لها، مما يؤدي إلى حدوث رقة الجلد وظهور فرط الامتلاء الدموي من خلاله ولا سيما في الوجنتين واليدين.

الجلد سهل التكدم في نحو ٥٠٪ من المرضى، كما تشاهد سطور stria عند نحو ٥٠٪ من المرضى تتوضع على البطن عادة (الشكل ٣)، وقد تشاهد أيضاً على الفخذين والإبطين والثديين.

يراوح عرض السطور بين ٠,٥ و٢سم ويميل لونها إلى اللون



الشكل (٢) السطور الأرجوانية في داء كوشينغ

الأحمر أو الأرجواني، وهذا ما يميزها من السطور التالية للحمل أو زيادة الوزن السريعة حيث يميل اللون فيها إلى الأبيض القرنفلي.

الأخماج الجلدية وأخماج الأغشية المخاطية شائعة وأكثرها شيوعاً داء المبيضات والسعفة المبرقشة.

٣- الشعرانية: توجد في نحو ٨٠٪ من المريضات المصابات بمتلازمة كوشينغ التلقائية، وتنجم عن فرط إفراز أندروجينات الكظر. تتوضع الشعرانية على الوجه والبطن والثديين والفخذين، وتترافق عادة والعد والمث seborrhea.

٤- فرط ضغط الدم: يعدّ مظهراً تقليدياً من مظاهر متلازمة كوشينغ التلقائية، ويوجد في نحو ٨٥٪ من الحالات.

٥- اضطراب وظائف الأقناد: وهي شائعة جداً تنجم عن ارتفاع مستويات الأندروجينات الكظرية في الإناث والكورتيزول في الرجال. ينقطع الطمث في نحو ٧٥٪ من النساء ويترافق والعقم. ومن الشائع نقص الشبق libido في المصابين من الرجال.

٦- الاضطرابات العصبية والنفسية: تحدث الاضطرابات النفسية عند معظم المصابين بمتلازمة كوشينغ وتشتمل على تقلقل المزاج والهيوجية والقلق والاكتئاب وضعف التركيز. كما يمكن ملاحظة حدوث الشمق euphoria وقد يبدي بعض المرضى سلوكاً هوسياً صريحاً، وتشاهد اضطرابات النوم في معظم المرضى.

٧- الضعف العضلي: يحدث في نحو ٦٠٪ من المرضى وهو يصيب العضل القريب أكثر من البعيد والطرفين السفليين أكثر من العلويين.

٨- تخلخل العظام: يشيع حدوث تخلخل العظام وتلينها في متلازمة كوشينغ، وقد يتظاهر على شكل كسور غير مفسرة ولا سيما في الأضلاع والفقرات والأقدام.

٩- البوال والعطش: السبب الأكثر شيوعاً لحدوثهما هو تثبيط القشرانيات السكرية للهرمون المضاد للإدرار وتعزيزها لتصفية الماء الحر من الكلى.

الموجودات المخبرية:

إضافة إلى الاختبارات النوعية لتشخيص اضطرابات فرط القشرانيات السكرية التي ذكرت قبل قليل قد تشاهد بعض الموجودات المخبرية في سياق متلازمة كوشينغ، وهي ارتفاع تراكيز الرسابة والهيموغلوبين ونقص اللمفاويات ومحبات الحمض ونقص البوتاسيوم وارتفاع سكر الدم (عند نحو ١٥٪ من المرضى) وارتفاع كلس الدم عند نحو ٤٠٪ منهم.

تمثل معظم الأعراض والعلامات الآنفة الذكر الصورة السريرية التقليدية لداء كوشينغ النخامي. في حين تتميز متلازمة كوشينغ الناجمة عن أورام الكظر الغدية بوجود فرط القشرانيات السكرية فقط ولا تشاهد الشعرانية عند المصابات.

أما في متلازمة زيادة إفراز ACTH المنتبذ فإن الأعراض محصورة فقط بالضعف وفرط ضغط الدم واضطراب تحمل السكر، ونقص بوتاسيوم الدم والتصبغات وفقر الدم. وتشاهد علامات المرض المسبب للمتلازمة وأعراضه (كسرطان الرئة ذي الخلايا الصغيرة والكارسينوئيد وسرطانات جزيرات المعثكلة والسرطان اللبي في الدرقية وورم القواتم).

الموجودات الشعاعية:

- **التصوير المقطعي المحوسب أو الرنين المغنطيسي للكظرين:** تكون الأورام الغدية والسرطانة الكظرية المسببة لمتلازمة كوشينغ بحجم يسمح بكشفها عادة بالتصوير المقطعي المحوسب والرنين المغنطيسي للنخامى، وقد تُشاهد أورامٌ غديةٌ نخاميةٌ لكنها غالباً ما تكون صغيرة وغير مرئية في نسبة عالية من الحالات.

- **صورة الصدر البسيطة للبحث عن سرطانة الرئة أو كارسينوئيد القصبات:** قد تشاهد آفات الكارسينوئيد صغيرة جداً.

وحين الشك بإفراز منتبذ لـ ACTH يجب إجراء تصوير مقطعي محوسب للرئة والمنصف والبطن. وقد يفيد التصوير بالأوكتريوتايد الموسوم (In octreotide [111]) في تحديد مكان ACTH المنتبذ.

المعالجة:

إنذار متلازمة كوشينغ غير المعالجة سيئ، وتحدث الوفاة بسبب ارتفاع الضغط الشرياني واحتشاء العضلة القلبية والخمج أو قصور القلب.

ومهما كان السبب المستبطن يجب السيطرة على إفراز الكورتيزول الزائد قبل الجراحة أو المعالجة الشعاعية؛ وإلا فنسبة المراضة والوفيات عالية في المرضى غير المحضرين ولا سيما إذا أجريت الجراحة على البطن. الدواء المستخدم عادة هو الميتيرابون metyrapone (حاصر ١١ بيتا هيدروكسيلاز)، ويستخدم أيضاً الكيتوكونازول وهو مؤازر للميتيرابون، ونادراً ما يستخدم أمينوغلوتيتيمايد وتريلوستانtrilostane .

يعتمد اختيار العلاج التالي على السبب المُحدث لمتلازمة كوشينغ:

١- داء كوشينغ (فرط نشاط الكظر المعتمد على النخامى):

أ- استئصال الورم عبر الوتدي هو العلاج المختار: يؤدي استئصال الورم الانتقائي في معظم الحالات إلى نقص ACTH مباشرةً بعد الجراحة ويكون الإنذار جيداً. وعموماً تؤدي الجراحة إلى هدأة في ٧٥-٨٠٪ من الحالات في أيدي الجراح الخبير، لكن النتائج متغايرة أحياناً.

ب- تشعيع النخامى الخارجي وحده بطيء الفعل، وهو فعّالٌ في ٥٠-٦٠٪ حتى بعد المتابعة طويلة الأمد وغالباً ما يُستخدم بعد فشل الجراحة.

٢- أورام الكظر:

أ- الأدينومات الكظرية: تعالج بنجاح باستئصال الكظر في جانب واحد والنتائج ممتازة عادة. ولأن المحور النخامي الكظري والكظر الآخر مثبطان: فإنه ينبغي معالجة المصابين بالقشرانيات السكرية خلال العمل الجراحي وبعده حتى شفاء الكظر المتبقي وتحرره من التثبيط.

ب- سرطانة الكظر: الإنذار فيها سيئ وتهدف الجراحة إلى تصغير حجم الورم والتقليل من فرط الهرمونات الكظرية. قد يؤدي الميتوتان إلى تثبيط نمو الورم وإطالة البقيا.

ج- فرط تنسج الكظر العقيدي: استئصال الكظرين هو المعالجة المختارة في فرط التنسج إذا لم يكن معتمداً على ACTH.

د- يجب استئصال الأورام المفرزة لـ ACTH بشكل منتبذ ما أمكن، أو تستخدم المعالجة الكيميائية/الشعاعية حسب الورم. والسيطرة على متلازمة كوشينغ بالميتيرابون أو كيتوكونازول مفيدٌ للأعراض، وكذلك استئصال الكظرين مفيد للسيطرة التامة على متلازمة كوشينغ إذا كان إنذار الورم نفسه جيداً.

إذا كان مصدر ACTH غير واضح يجب السيطرة على فرط إفراز الكورتيزول دوائياً حتى الوصول إلى التشخيص.

هـ- أورام الكظر المكتشفة مصادفةً (الصدفومات) incidental adrenal tumours (incidentalomas): تكشف - بالتّصوير المقطعي المحوسب للبطن وبالرّنين المغنطيسيّ وبتخطيط الصدى (الإيكو) عالي الدقة - كتل كظرية غير متوقعة في نحو ٣-١٠٪ من الصور (تزداد مع تقدم العمر). ويشمل هذا الأورام الكظرية التي وصفت سالفاً، وكذلك تُشاهد الكيسات والورم الشحمي النقوي والانتقالات. ومعظم الباحثين يوصون باستئصال الورم الكبير (أكثر من ٤- ٥ سم) والوظيفي في حين تُراقب الأورام الأصغر وغير الوظيفية. يجب نفي ورم القواتم pheochromocytoma قبل الجراحة وذلكَ لخطورة حدوث نوبة ارتفاع ضغط شرياني.

استخدامات المعالجة بالستيرونيدات ومشاكلها:

تستخدم الستيروئيدات الصنعية - إضافة إلى استخدامها للإعاضة في حالات العوز الغدية - في كثير من الحالات غير الغدية (الجدول رقم ٤). وخطورتها في الاستخدام قصير الأمد (كما في الربو الحاد) خطورة قليلة. وتكمن الخطورة العالية عادة في الاستخدام المستمر بسبب نسيان طبي أو خطأ المريض. وعلى نحو عام تسبب المعالجة مدة ٣ أسابيع أو أقل - أو جرعة بريدنيزولون أقل من ٥ملغ/يوم - تثبيط المحور النخامي - الكظري تثبيطاً طويل الأمد.

تحدث المعالجة طويلة الأمد بالستيروئيدات الصنعية أو الطبيعية ما يشبه تماماً متلازمة كوشينغ باستثناء غياب الشعرانية والعد وفرط الضغط الشرياني وحبس الصوديوم الشديد غياباً نسبياً: لأن الفعالية المعدنية للستيروئيدات الصنعية ضعيفة.

يؤدي الاستخدام المفرط للمركبات الجلدية الستيروئيدية إلى امتصاصها وحدوث متلازمة كوشينغ. أما الستيروئيدات الإنشاقية فنادراً ما تسببها مع أنها تثبط المحور النخامي - الكظري.

يبين (الجدول رقم ٥) تفاصيل المخاطر الكبيرة في الاستخدام طويل الأمد، ويكون العديد منها بدرجة من الشدة يجب فيها تقييم الحاجة إلى الجرعة العالية باستمرار. يجب أن تؤخذ بالحسبان العوامل الحافظة للستيروئيدات (مثل آزاثيوبرين azathioprine)، وكذلك إعطاء المعالجة الوقائية لتخلخل العظام. العلاجات الجديدة المستهدفة للحالات الالتهابية قد تنقص حدوث التثبيط الكظري الناتج من الستيروئيدات.

مراقبة المعالجة بالستيروئيدات:

يجب أن يحمل كل مريض بطاقة (steroid card) تُعرِّف أنه مستخدم للستيروئيدات وأن ينبَه للنقاط التالية:

١- يجب عدم إيقاف الستيروئيدات على نحو مفاجئ بعد الاستخدام طويل الأمد.

٢- يجب تخفيض الجرعة تدريجياً على أنّ تكون جرعة الإيقاف صباحية وهذا ما يخفف من التثبيط الكظري، ويظن العديد من الأطباء أن الإعطاء المتناوب (كل يومين) يُنقص من إحداث التثبيط.

٣- يجب زيادة الجرعة في الحالات المرضية (وتعرف بوجود

الحمى) والحوادث والكروب، وتضاعف الجرعة عادة في مثل هذه الحالات.

٤- يجب إخبار الأطباء الآخرين المخدرين وأطباء الأسنان عن المعالجة بالستيروئيدات.

٥- يجب إخبار المرضى عن التأثيرات الجانبية كلها وأن يوثّق ذلك في السجل الطبي.

٦- إعطاء البيسفوسفونات وقائياً لمنع تطور تخلخل العظام أمر أساسي.

الستيروئيدات والجراحة:

يحتاج كل مريض قيد العلاج بالستيروئيدات أو سبق و عولج بها خلال الـ١٢ شهراً السابقة إلى دقة في ضبط جرعة الستيروئيدات ما حول الجراحة (التفاصيل في الجدول رقم ٦).

الأمراض التنفسية: الربو، والداءُ الرِّئَويُّ المُسِدُّ المُزْمِن، والساركوئيد، وحمى العلف (عادة موضعية)، وقاية/معالجة ARDS
الأمراض القلبية: متلازمة ما بعد احتشاء العضلة القلبية.
الأمراض الكلوية: بعض المتلازمات الكلائية (النفروزية)، وبعض التهابات الكبب والكلية.
الأمراض المعدية المعوية: التهاب الكولون القرحي، وداء كرون، والتهاب الكبد المناعي الذاتي.
الأمراض الروماتزمية: ذِئْبَةٌ حُمَامِيَّةٌ مَجْموعِيَّة، وأَلَمُ العَضَلاَتِ الرُّوماتزميّ، والتهاب شرايين القحف، والتهاب المفاصل الشبابي مجهول السبب، والتهاب الأوعية، والتهاب المفاصل الرثياني.
الأمراض العصبية: الوذمة المخية.
الأمراض الجلدية: الفقاع، والأكزيما.
الأورام: لمفوما هودجكين، ولمفومات أخرى.
زرع الأعضاء: مثبط مناعي.
الجدول (٤) الاستخدامات العلاجية الشائعة للستيروئيدات السكرية.

- القلبية الوعائية: ارتفاع الضغط الشرياني. - المعدية المعوية: التهاب المعثكلة. - الكلوية: تعدد البيلات، والبوال الليلي. - العصبية المركزية: الكآبة، والشَمَق euphoria، والنفاس، والأرق. - الغدية: زيادة الوزن، والبيلة السكرية /وارتفاع سكر الدم/ سكري، وتأخر النمو، وانقطاع الطمث - العظمية والعضلية: تخلخل العظام، والاعتلال العضلي الداني، ونخرة الورك العقيمة، والكسور المرضية. - الجلدية: رقة الجلد، وسهولة التكدم. - العينية: ساد (بما فيها الأدوية الإنشاقية). - زيادة القابلية للإخماج (العلامات والحمى غالباً خفيّة): تجرثم الدم، والأخماج الفطرية، وتفعيل التدرن، والجلد (مثل الفطور).
الجدول (٥) التأثيرات الجانبية الكبيرة للمعالجة بالستيروئيدات السكرية

ما قبل الإجراء	قبل الجراحة	في أثناء المداخلة وبعدها	العودة للمعالجة الداعمة
الإجراءات البسيطة (مثل: تنظير المعدة، قلع السن البسيط).	هيدروكورتيزون ١٠٠ملغ عضلياً.	-	مباشرة في حال عدم وجود اختلاطات يمكن الأكل بشكل عادي.
جراحة صغرى (مثل: الجراحة التنظيرية، الأوردة، الفتوق).	هيدروكورتيزون ١٠٠ملغ عضلياً.	هيدروكورتيزون ٢٠ملغ فموياً كل ٦ ساعات أو ٥٠ملغ عضلياً كل ٦ ساعات في حال الحمية عن الطعام.	بعد ٢٤ ساعة حين عدم وجود اختلاطات.
جراحة كبرى مثل: تبديل الورك، والجراحة الوعائية).	هيدروكورتيزون ١٠٠ملغ عضلياً.	هيدروكورتيزون٥٠-١٠٠ملغ عضلياً كل ٦ ساعات مدة ٧٢ ساعة.	بعد ٧٢ ساعة في حال التطور الطبيعي ومن دون اختلاطات قد تضاعف الجرعة الاعتيادية في اليومين الثاني والثالث.
جراحة المعدة والأمعاء والجراحة الصدرية (حمية عن الطعام أو تهوية آلية).	هيدروكورتيزون ١٠٠ملغ عضلياً.	هيدروكورتيزون ١٠٠ملغ عضلياً كل ٦ ساعات مدة ٧٢ ساعة أو أكثر إن كانت حالة المريض غير جيدة.	عندما يأكل المريض بشكل عادي وحتى ذلك الحين قد يحتاج إلى جرعات عالية (قد يحتاج حتى ٥٠ملغ كل ٦ ساعات).

الجدول (٦) التغطية بالستيروئيد في الإجراءات الجراحية

أمراض الماء والعطش

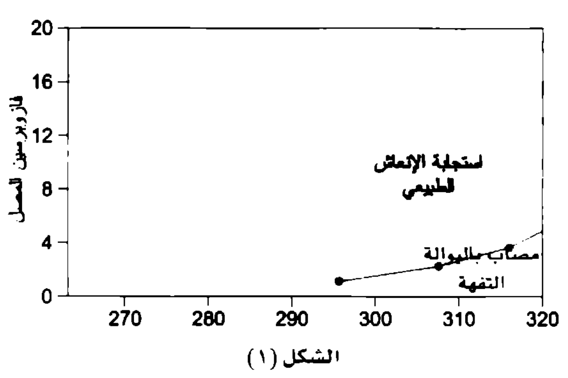
جورج سعادة

يتم تنظيم الماء والعطش على نحو أساسي بوساطة الفازوبرسين vasopressin الذي يعرف أيضاً بالهرمون المضاد للإدرار (ADH)، والذي يُصنع في الوطاء ثم ينتقل ضمن حبيبات إفرازية عصبية من خلال المحاوير العصبية إلى الفص الخلفي للغدة النخامية حيث يتم تخزينه: لذلك فإن أمراض الغدة النخامية بمفردها من دون إصابة الوطاء لا تؤدي إلى عوز الهرمون المضاد للإدرار إذ يبقى باستطاعة هذا الهرمون التسرب من النهايات المتضررة للمحاوير العصبية التي ما تزال سليمة.

يُشعر بالتغيرات الحادثة في الضغط التناضحي للبلازما بوساطة مستقبلات حلولية (تناضحية) موجودة في الوطاء الأمامي. يتثبط إفراز الفازوبرسين حين يصل ضغط البلازما التناضحي إلى تحت مستوى ٢٨٠مل أوسمول/كغ مؤدياً إلى إدرار مائي أعظمي. وفوق هذا المستوى يرتفع تركيز الفازوبرسين في البلازما على نحو يناسب ضغط البلازما التناضحي. وعلى الحدود العليا الطبيعية (٢٩٥ ملي أوسمول/كغ) يزداد إفراز الفازوبرسين لأعلى مستوى له ويبدأ الإحساس بالعطش حينما يصبح ضغط البلازما التناضحي (٢٩٨ملي أوسمول/كغ).

وهناك عوامل أخرى تؤثر في إفراز الفازوبرسين يوضحها الجدول (رقم١):

تتضمن الاضطرابات الناجمة عن خلل إفراز الفازوبرسين أو نشاطه:



الشكل (١)

مخطط يظهر العلاقة بين ضغط البلازما التناضحي ومستوى الفازوبرسين عند الأشخاص الطبيعيين ومرضى البوالة التفهة.

- عوز الفازوبرسين نتيجة مرض في الوطاء (البوالة التفهة القحفية).
- ازدياد الهرمون غير الملائم.
- البوالة التفهة الكلوية، وهي حالة نادرة تصبح فيها الأنابيب الكلوية غير حساسة للفازوبرسين نتيجة اضطراب في المستقبلات.

كل هذه الاضطرابات غير شائعة إلا أنه يجب التفريق بينها وبين حالة السهاف الأولي الشائعة الحدوث عند بعض المرضى، وبين الحالات التي تترافق باضطراب وظيفة الأنابيب الكلوية الناجمة عن اضطراب الشوارد، كما في نقص البوتاسيوم أو ارتفاع الكلسيوم.

يرتفع الإفراز في الحالات التالية:	**ينخفض الإفراز في الحالات التالية:**
- ارتفاع الضغط التناضحي.	- انخفاض الضغط التناضحي.
- نقص حجم الدم.	- زيادة حجم الدم.
- هبوط الضغط.	- ارتفاع الضغط.
- الغثيان.	- الإيثانول.
- قصور الدرق.	- تحريض مستقبلات ألفا.
- الأنجيوتنسين٢.	
- الأدرينالين (الإيبينفرين).	
- كورتيزول.	
- نيكوتين.	
- مضادات الاكتئاب.	

(الجدول (١) العوامل المؤثرة في إفراز الفازوبرسين

أولاً- البوالة التفهة (DI) diabetes insipidus:

المظاهر السريرية: يؤدي عوز الفازوبرسين أو نقص الحساسية له إلى البوال، والبوال الليلي، والسهاف المعاوض. وقد يصل حجم البول أحياناً إلى ١٠-١٥ لتراً في اليوم، مما قد يؤدي إلى التجفاف الذي قد يصبح شديداً إذا كانت آليات الشعور بالعطش أو بالوعي مضطربة، أو إذا حرم المريض من السوائل.

الأسباب: يضم **الجدول (رقم ٢)** أسباب البوالة التفهة، وأكثرها شيوعاً جراحة الوطاء والغدة النخامية، وتكون البوالة التفهة عابرة في هذه الحالات تدوم عدة أيام أو أسابيع ثم تتراجع ويحدث الشفاء.

الفحوص المخبرية:

● ضغط البلازما التناضحي مرتفع أو على الحدود العليا الطبيعية مع ضغط بول تناضحي منخفض (في البوالة الأولية يكون ضغط البلازما التناضحي منخفضاً).

● تركيز الصوديوم في البلازما يكون مرتفعاً أو على الحدود العليا الطبيعية.

● زيادة حجم البول/٢٤ ساعة (إذا كان أقل من ٢ لتر لا حاجة إلى استقصاءات إضافية).

● فشل تركيز البول عند الحرمان من السوائل.

● عودة تركيز البول بعد إعطاء الفازوبرسين أو أحد الشادات (الناهضات agonist المضاهية له).

تدرس النقطتان الأخيرتان بوساطة اختبار الحرمان من الماء.

اختبار الحرمان من الماء:

الاستطباب: تشخيص وجود بوالة تفهة أو نفيها:

يجرى الاختبار على الريق من دون تناول سوائل من الساعة ٧,٣٠ صباحاً (أو في أثناء الليل إذا كانت كمية البول معتدلة). يعاير ضغط البلازما والبول التناضحي، وحجم البول والوزن كل ساعة مدة ٨ ساعات. يوقف اختبار الحرمان إذا نقص الوزن أكثر من ٥٪. إذا ارتفع ضغط البلازما التناضحي فوق ٣٠٠ ملي أوسمول/كغ و/أو انخفض ضغط البول التناضحي لأقل من ٣٠٠ ملي أوسمول/كغ يحقن ديسموبرسين ٢ ميكروغرام عضلياً في نهاية الاختبار. يسمح بتناول السوائل بشكل حر ويعاير ضغط البول التناضحي بعد ساعتين إلى ٤ ساعات.

البوالة التفهة القحفية:
١- عائلية أو جزء من متلازمة DIAMOND. ٢- ذاتية (عادة مناعي ذاتي). ٣- أورام: الورم القحفي البلعومي، والورم الدبقي، والنقائل الورمية ولاسيما من سرطان الثدي، وسرطانات الدم، وأورام الغدة النخامية الممتدة فوق السرج التركي. ٤- الأخماج: التدرن، والتهاب السحايا، وخراجات الدماغ. ٥- الاندخالات: الساركوئيد، وكثرة المنسجات لخلايا لانغرهانس. ٦- الالتهاب: التهاب الغدة النخامية. ٧- الجراحة: عبر الوتدي وعبر الجبهة. ٨- التشعيع العلاجي. ٩- أسباب وعائية: نزف، وتخثر، ومتلازمة شيهان، وأم الدم.
البوالة التفهة الكلوية:
١- عائلية (اضطراب وراثي جيني لمستقبلات الفازوبرسين). ٢- مجهولة السبب idiopathic. ٣- المرض الكلوي (الحماض الكلوي الأنبوبي). ٤- اضطراب الشوارد: نقص البوتاسيوم، أو فرط الكلسيوم. ٥- الأدوية: (الليثيوم والكلوربروباميد).

الجدول (٢) أسباب البوالة التفهة

في الأشخاص الطبيعيين يبقى ضغط البلازما التناضحي طبيعياً في هذا الاختبار في حين يرتفع ضغط البول التناضحي فوق ٦٠٠ ملي أوسمول/كغ.

في البوالة التفهة يرتفع ضغط البلازما التناضحي (أكثر من ٣٠٠ ملي أوسمول/كغ) ويبقى البول ممدداً (ضغط البول التناضحي أقل من ٣٠٠ ملي أوسمول/كغ)، ويحدث تكثيف البول فقط بعد إعطاء الفازوبرسين في البوالة التفهة القحفية، ويبقى البول ممدداً إذا كانت البوالة التفهة كلوية المنشأ.

العلاج: يعد الديسموبرسين (الشادة المضاهية للفازوبرسين) العلاج المختار. يمكن إعطاؤه بشكل إرذاذ أنفي بجرعة ١٠-٤٠ مكغ مرة أو مرتين في اليوم، ويمكن إعطاؤه عن طريق الفم بجرعة ١٠٠-٢٠٠ مكغ ٢-٣ مرات يومياً. أو بشكل عضلي ٢-٤ مكغ في اليوم. تختلف الاستجابة من مريض إلى آخر، ويجب مراقبة كمية السوائل الداخلة والمطروحة وضغط البلازما التناضحي.

تعالج الأسباب القابلة للشفاء بحسب نوعها، ففي الحالات الخفيفة من البوالة التفهة تستعمل الأدوية التي تزيد من حساسية الأنابيب الكلوية للفازوبرسين مثل مدرات الثيازايد أو الكاربامازيبين (٢٠٠-٤٠٠ ملغ يومياً)، ولكن نادراً ما تستعمل هذه المركبات.

ثانياً- البوالة التفهة الكلوية:

تكون الأنابيب الكلوية في هذه الحالة مقاومة للفازوبرسين سواء أكان بمستوياته الطبيعية أم المرتفعة. وهي تورث بوساطة جين مرتبط بالجنس مقهور أو بوساطة جين جسمي سائد. والأكثر من هذا تحدث نتيجة مرض كلوي، أو فقر دم منجلي، أو تناول بعض الأدوية (مثل الليثيوم) أو فرط الكلسمية أو نقص البوتاسمية. تعالج هذه الحالة بعلاج السبب ويمكن المساعدة باستعمال محسسات الفازوبرسين، مثل المدرات الثيازيدية لتخفيف البوال بعد نفي الداء السكري واضطرابات الشوارد.

ثالثاً- السهاف الأولي:

حالة شائعة نسبياً في أنه أحد أسباب السهاف والبوال، يتميز بشرب الماء بكميات كبيرة سببها اضطراب نفسي ويسمى أيضاً **«شرب الماء القهري»**. ينخفض تركيز الصوديوم وضغط البلازما التناضحي نتيجة لذلك، ويكون البول ممدداً وكميته كبيرة. يصبح تركيز الفازوبرسين في هذه الحالة منخفضاً جداً (غير معاير تقريباً)، ويؤدي استمرار هذه الحالة فترة طويلة إلى فقدان الكلية قدرتها على تركيز البول.

يتم التشخيص بوساطة اختبار الحرمان من الماء.

رابعاً- متلازمة الهرمون المضاد للإدرار غير الملائم SIADH:

المظاهر السريرية: يؤدي الإفراز غير الملائم للهرمون المضاد للإدرار ADH إلى حبس الماء وانخفاض الصوديوم. تكون المظاهر السريرية غامضة: إذ يشكو المريض من التخليط الذهني، والغثيان، والهيجان وأخيراً الاختلاجات والسبات. لا تحدث وذمة عند هؤلاء المرضى. والأعراض تكون خفيفة عندما يكون تركيز الصوديوم تحت ١٢٥ ملي مول/لتر وتصبح الأعراض شديدة حينما ينخفض تركيزه عن ١١٥ ملي مول/لتر. وتكون الأعراض أقل حدة عند المسنين.

تختلف هذه المتلازمة عن حالات نقص الصوديوم التمددي الناجم عن إعطاء كميات كبيرة من السوائل السكرية أو المدرات من صنف الثيازيدات أو الأميلورايد.

الأسباب الشائعة لمتلازمة الإفراز غير الملائم للهرمون المضاد للإدرار:

١- **الأورام:** سرطان صغير الخلايا في الرئة، وسرطانات الموثة والتوتة والمعثكلة، والأورام اللمفاوية.

٢- **الآفات الصدرية:** ذات الرئة، والتدرن الرئوي، وخراجات الرئة.

٣- **أمراض الجهاز العصبي المركزي:** التهاب السحايا، والأورام، ورضوض الرأس، ونزوف تحت الجافية، وخراجات الدماغ، والتهاب الأوعية الناجم عن الذئبة الحمامية SLE.

٤- **أسباب استقلابية:** سحب الكحول، والبورفيريا.

٥- **الأدوية:** كلوربروباميد وكاربامازيبين وسيكلوفوسفاميد وفانكريستين وفينوثيازين.

التشخيص:

١- نقص الصوديوم التمددي بسبب حبس الماء.

٢- انخفاض ضغط البلازما التناضحي مع ارتفاع غير ملائم لضغط البول التناضحي > ٣٠٠ ملي أوسمول/كغ.

٣- ارتفاع نسبة طرح الصوديوم في البول فوق ٣٠ ملي مول/لتر.

٤- غياب نقص البوتاسيوم (أو انخفاض الضغط).

٥- وظيفة الكلية والكظر طبيعية.

نقص الصوديوم حالة شائعة في أثناء المرض عند الأشخاص المسنين نتيجة عوز الماء والصوديوم، وقد يصبح أحياناً من الصعب تمييزها من هذه المتلازمة. في هذه الحالة يؤدي إعطاء ١-٢ لتر من السوائل الملحية النظامية إلى

تحسين الأعراض ويعوض نقص الصوديوم.

العلاج: في البداية يعالج السبب أن أمكن، ويمكن تحسين الأعراض **بالطرق التالية:**

١- تحديد كمية السوائل بمعدل ٥٠٠-١٠٠٠ مل يومياً إذا كان ذلك ممكناً، وهو كفيل بتصحيح الاضطراب الشاردي في معظم الحالات.

٢- قياس ضغط البلازما التناضحي وتركيز الصوديوم والوزن على نحو متكرر.

٣- يعطى ديميكلوسيكلين demeclocycline بجرعة ٦٠٠-١٢٠٠ ملغ يومياً إذا كان تحديد السوائل غير ممكن. هذا الدواء يثبط عمل الفازوبرسين في الكلية، ويسبب حالة مشابهة للبوالة التفهة الكلوية قابلة للتراجع.

٤- مضادات مستقبلات الفازوبرسين V2 . أي tolvaptan. وكانت النتائج الأولية لهذا العلاج جيدة.

اضطرابات كالسيوم الدم

وائل عبد المولى

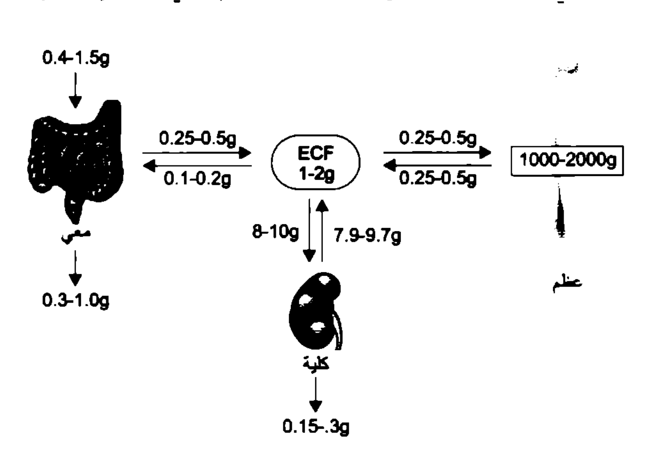
يعدّ الكالسيوم والفوسفور المكونين الرئيسين للعظم، ويشكلان معاً نحو ٦٥٪ من وزنه. يحتوي العظم معظم كالسيوم البدن وفوسفوره تقريباً ونحو نصف محتوى البدن من المغنزيوم. بيد أن للكميات الضئيلة نسبياً من هذه الشوارد الموجودة في السائل خارج الخلوي وضمن الخلايا شأناً كبيراً في الفيزيولوجيا الطبيعية.

وإضافة إلى أن الكالسيوم خارج الخلوي هو الركيزة الرئيسة لتمعدن العظم والغضروف، فإنه يخدم أيضاً بصفة تميم cofactor للعديد من الإنزيمات خارج الخلوية: ولاسيما إنزيمات شلال تخثر الدم: ومصدرٍ لشوارد الكالسيوم الضرورية للعديد من العمليات الخلوية المهمة والتي تشتمل على آلية (أوتوماتيكية) العصب والعضل وتقلص العضل القلبي والهيكلي والأملس، وتحرر النواقل العصبية وإفراز هرمونات الغدد الصم وهرمونات الغدد خارجية الإفراز.

يرتبط نحو ٥٠٪ من الكالسيوم الكلي في الدم بالبروتينات، وعلى نحو رئيس بالألبومين. كما يشكل نحو ١٠٪ منه معقدات مع بعض الشوارد كالسيترات والفوسفات، أما الباقي فيبقى حراً على شكل كالسيوم مؤين. تبلغ تراكيز الكالسيوم المؤين في المصل نحو ٥ ملغ/دل، وهذا الجزء المؤين هو الفعال حيوياً، وهو الذي يُضبط بإحكام بوساطة الآليات الهرمونية.

يعدّ العظم والكلى والأمعاء الأعضاء الرئيسة الناظمة لاستتباب الكالسيوم.

يستقر نحو ٩٩٪ من كالسيوم البدن الكلي في العظم، ويتوضع ٩٩٪ من ذلك المخزون ضمن البنية البلورية للطور المعدني. أما ما تبقى من كالسيوم العظم - أي ١٪ - فإنه قابل



الشكل (١) توازن الكالسيوم في الإنسان الطبيعي

للتبادل السريع مع الكالسيوم خارج الخلوي، وهذا الكالسيوم يتوزع على نحوٍ متساوٍ بين السائل داخل الخلوي والسائل خارج الخلوي.

يحرض هرمون الدريقات ارتشاف العظم: وبالتالي تحرر الكالسيوم. يسبب تقلب turnover العظم تدفق نحو ٥٠٠ملغ من الكالسيوم يومياً نحو الحيز خارج الخلوي.

يحدث امتصاص الكالسيوم في المعي على طول الأمعاء، لكن نحو ٩٠٪ من هذا الامتصاص يحدث في الاثني عشري والصائم. **تتم عملية الامتصاص بآليتين: الآلية الفاعلة** يحدث الامتصاص فيها عبر أقنية الكالسيوم البطانية التي تتحرض بالـ 1-25 (OH) V D، كما تتفعل هذه الآلية في سياق الحالات التي تتطلب احتياجات عالية من الكالسيوم في الحمل والإرضاع وفي أثناء النمو. والآلية **المنفعلة** بوساطة الانتشار عبر الخلوي ولها علاقة خطية مع تراكيز الكالسيوم داخل اللمعة. ويطرح نحو ٢٠٠ ملغ من الكالسيوم يومياً مع البراز.

تنظم الكلى كالسيوم البلازما. يعاد امتصاص معظم الكالسيوم المرتشح في الأنبوب القريب بنقل مرتبط بالصوديوم. تؤدي حالات نضوب الحجم إلى زيادة عود امتصاص الصوديوم، ويتعزز بذلك عود امتصاص الكالسيوم.

يؤثر هرمون الدريقات PTH في الجزء الصاعد الثخين القشري من عروة هانلة وفي الأنبوب المعوج البعيد حيث يعاد امتصاص نحو ١٥٪-٢٠٪ من الكالسيوم المرتشح عبرهما على التوالي.

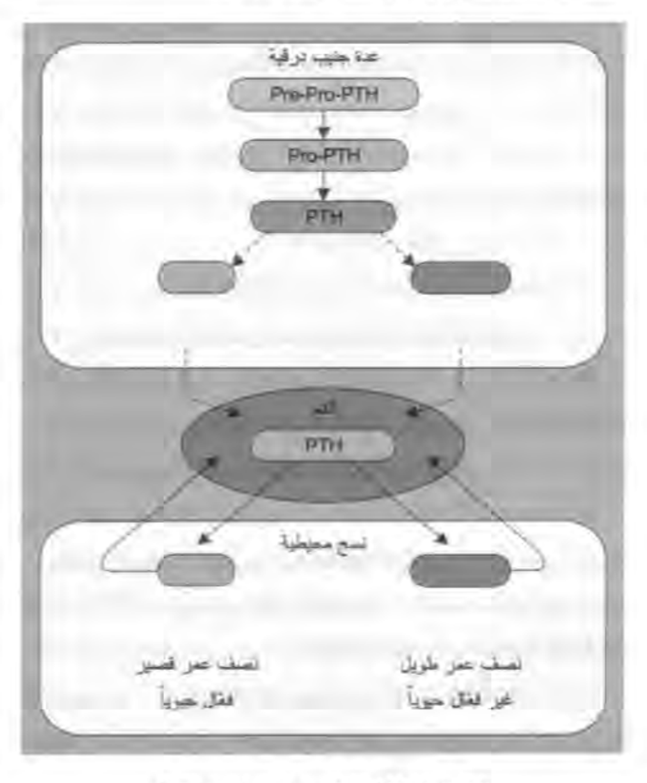
هرمون الدريقات parathyroid hormone (PTH):

هو الهرمون الببتيدي الذي ينظم مستوى الكالسيوم المؤين في الدم والسوائل خارج الخلوية على نحو مستمر، وهو ببتيد مكون من ٨٤ حمضاً أمينياً، ويتوضع جينه على الصبغي ١١.

ينشأ الهرمون على شكل طليعة هرمون، ثم يتحول في الشبكة الهيولية الداخلية إلى PTH. يفرز الهرمون من الخلايا الرئيسة للدريقات، وهي أربع غدد تتوضع قرب الغدة الدرقية، وتزن كل غدة نحو ٤٠ ملغ. يرتبط PTH بمستقبلات تتوضع على سطح الخلية في العظم والكلى معززاً الاستجابات التي تزيد كلس الدم كما أنه يحرض إنشاء 1,25 $(OH)_2$V D في الكليتين، وهو الشكل الفعال من الفيتامين

D، والذي يعمل على الأمعاء معززاً امتصاص الكالسيوم القوتي إضافة إلى تحريضه تدفق الكالسيوم إلى الدم من العظم والكلى. وتؤثر زيادة كلس الدم والـ $1.25\ (OH)_2V\ D$ تأثيراً تلقيمياً راجعاً في الدريقات بغية تثبيط إفراز PTH.

ويتضح من خلال ما ذكر أن الدريقات والكلى والعظم والأمعاء هي الأعضاء الحاسمة والرئيسة التي تسهم في استتباب الكالسيوم المتواسط بالـ PTH.



الشكل (٢) إفراز هرمون جنيب دريقية

● **إفراز PTH:**

كي ينجز PTH وظيفته في تنظيم تركيز الكالسيوم خارج الخلوي: ينبغي أن يكون تحت تنظيم دقيق من قبل تركيز كلس المصل.

ولكي تحس خلايا الدريقات بتركيز CA^{2+} خارج الخلوي وبالتالي تنظم إفراز PTH: فإن عليها أن تعول على محساس sensor للكالسيوم خارج الخلوي. يدعى هذا المحساس بالمستقبل المزاوج للبروتين G، «G protein- coupled receptor»، وهو ليس محساساً خاصاً بالدريقات وإنما يتوزع في الدماغ والجلد والمعى والمعدة وخلايا C والنسج الأخرى. تؤدي طفرات هذا المستقبل إلى حدوث مرض فرط كلس الدم مع نقص كلس البول السليم العائلي.

ينظم هذا المستقبل أيضاً استجابات الخلايا C الدرقية للكالسيوم؛ إذ تفرز الكالسيتونين استجابةً للمستويات العالية من الكالسيوم خارج الخلوي، كما ينظم استجابات النفرون (الكليون) الكلوي البعيد؛ إذ ينظم إطراح الكالسيوم.

إن الإشارة الخلوية الرئيسة التي يمكن لفرط الكالسيوم خارج الخلوي أن يثبط من خلالها إفراز PTH هي زيادة CA^{2+}.

والتأثير الأولي لتراكيز الكالسيوم خارج الخلوي المرتفعة هو تثبيط إفراز PTH المصنوع مسبقاً من الحبيبات التخزينية في الدريقات؛ وذلك بوساطة حصاره التحام الحبيبات التخزينية مع غشاء الخلية؛ وبالتالي منع الخلية من تحرير محتوياتها.

تحتاج عملية تنبيه الالتقاط exocytosis في معظم الخلايا إلى الكالسيوم، بيد أن الدريقات مستثناة من هذه القاعدة؛ لأن خلاياها تزيد إفراز الـ PTH حين تكون تراكيز الكالسيوم منخفضة. وبعيداً عن الكالسيوم، توجد عدة منظمات أخرى لإفراز PTH، فيثبط فرط مغنزيوم الدم إفرازه، في حين يحرض إفرازه عوز المغنزيوم الخفيف، ولكن عوز المغنزيوم الشديد يشل الإفراز.

ينظم فيتامين D أيضاً انتساخ جين PTH إذ تؤدي التراكيز العالية من $1.25\ (OH)_2V\ D$ إلى تثبيط هذا الانتساخ.

● **تصفية PTH واستقلابه ومعايرته:**

لـ PTH الذي يفرز من الدريقات عمر نصفي دوراني يقارب نحو ٢-٤ دقائق. يصفى الهرمون الكامل في الكبد والكلية.

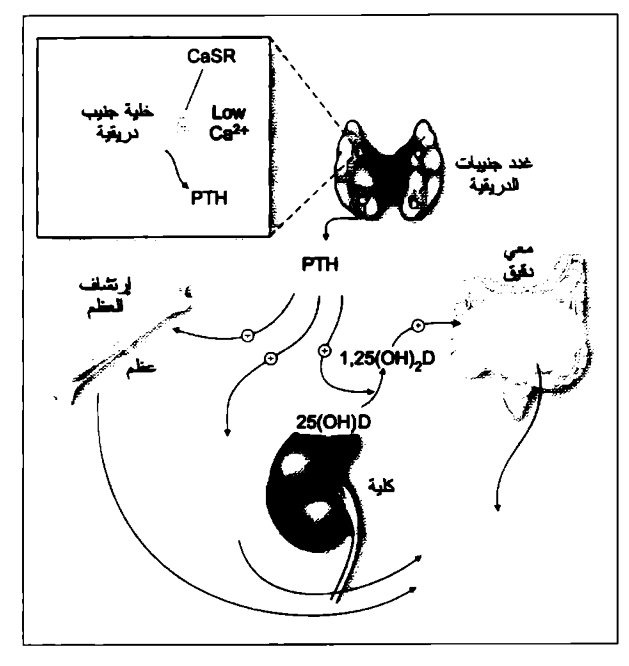
يعاير PTH الكامل بتقنيتي IRMA وICMA، وتبلغ تراكيزه الطبيعية نحو ١٠-٦٠ بيكوغرام/مل (١-٦ بيكومول/ لتر).

● **تأثيرات PTH البيولوجية:**

ينظم PTH مستويات كلس المصل بوساطة تأثيرات متناغمة في ثلاثة أعضاء رئيسة، هي العظم والكلية ومخاطية الأمعاء. يكون تأثير PTH في امتصاص الكالسيوم من الأمعاء تأثيراً غير مباشر، بمعنى أنه ينجم عن زيادة الإنتاج الكلوي من مستقلبات الفيتامين D الفعالة معوياً ($1.25\ (OH)_2\ V\ D$). يعمل PTH بتأثيره في تلك الأعضاء الثلاثة على زيادة تدفق الكالسيوم إلى السائل خارج الخلوي.

ولـ PTH في الكلى تأثيرات مباشرة في عود امتصاص الكالسيوم والفوسفات والبيكربونات من الأنابيب الكلوية. يحدث الإفراز المهم للكالسيوم في النفرون البعيد حيث يزيد PTH عود امتصاص الكالسيوم في ذلك الموضع، خصوصاً في الأنبوب المعوج البعيد.

يثبط PTH عود امتصاص الفوسفات في الأنبوب الكلوي القريب كما يثبط عود امتصاص البيكربونات؛ مما يفسر



الشكل (٣) دور جينب دريقية في إفراز الكالسيوم

الحماض الاستقلابي الخفيف مفرط الكلور المشاهد في سياق فرط نشاط الدريقات. وتؤدي إزالة الدريقات جراحياً إلى حدوث نقص كلس دم عميق يؤدي إلى التكزز tetany الذي قد ينتهي بالموت.

- **آلية عمل PTH:**

هناك نوعان من مستقبلات PTH، الأول نوعي لـ PTH يدعى مستقبل PTH-2، وهو يتفعل بالـ PTH فقط، والثاني مستقبل للبروتين المرتبط بالـ PTH، ويدعى مستقبل PTHrP أو مستقبل PTH-1. يؤدي ارتباط الهرمون بمستقبله إلى توليد c AMP بصفة مرسال خلوي ثانٍ. يتلو ذلك سلسلة من تفعيلات العديد من الإنزيمات التي تؤدي في النهاية إلى حدوث الأفعال البيولوجية لـ PTH الآنفة الذكر.

أولاً- فرط كالسيوم الدم:

المظاهر السريرية لفرط كالسيوم الدم:

يترافق فرط كالسيوم الدم والعديد من الأعراض والعلامات التي تشتمل على:

١- الأعراض والعلامات الناجمة عن تأثير فرط كالسيوم الدم في الجهاز العصبي المركزي، وتشتمل على الوسن lethargy والاكتئاب والنفاس والرنح والذهول stupor وأحياناً السبات.

٢- الأعراض والعلامات العصبية العضلية لفرط كالسيوم الدم، وتشمل الضعف العضلي واعتلال العضل الداني وفرط توتر hypertonia العضل.

٣- الأعراض والعلامات القلبية الوعائية الناجمة عن فرط كالسيوم الدم، وتشمل فرط ضغط الدم وبطء النبض وقصر مسافة QT على مخطط القلب الكهربائي.

٤- الأعراض والعلامات الكلوية، وتشمل زيادة تشكل الحصيات الكلوية ونقص الرشح الكبي والبوال والحماض مفرط الكلور.

٥- أعراض وعلامات هضمية، تشمل الغثيان والقياء والإمساك والقهم.

٦- تظاهرات عينية كاعتلال القرنية الشريطي.

٧- تظاهرات أخرى كالتكلسات الجهازية.

الآلية الإمراضية:

يمكن لفرط كالسيوم الدم أن يحدث بإحدى الآليات التالية:

١- زيادة ارتشاف العظم.

٢- زيادة الامتصاص المعدي المعوي للكالسيوم.

٣- نقص الإطراح الكلوي للكالسيوم.

ومع أن كلاً من هذه الآليات قد يكون سبباً في حدوث فرط كالسيوم الدم عند مريض ما: فإن زيادة ارتشاف العظم يمثل السبب الأكثر شيوعاً.

يكمن الدفاع الرئيس ضد فرط كالسيوم الدم في تثبيط إفراز PTH الذي يؤدي إلى إنقاص ارتشاف العظم وإنقاص الاصطناع الكلوي لـ 1.25 (OH)$_2$V D: وبالتالي تثبيط الامتصاص المعوي للكالسيوم، وزيادة الإطراح الكلوي له. وللكلى شأن كبير في الاستجابة التكيفية لفرط كالسيوم الدم: لأنها الطريق الوحيد للإزالة الصافية للكالسيوم.

من ناحية ثانية، يكون المريض الذي يعول على الكلى لإطراح الحمل الزائد من الكالسيوم تحت وطأة توازن محفوف بالمخاطر: إذ يُعطَب الرشح الكبي نتيجة فرط كالسيوم الدم، وتنقص القدرة الكلوية على تكثيف البول: مما يؤهب للتجفاف، كما أن للغثيان والقياء فعلاً إضافياً في زيادة التأهب للتجفاف والأزوتيميا الكلوية. ويؤدي القصور الكلوي إلى اضطراب تصفية الكالسيوم: مما يؤدي إلى زيادة كالسيوم الدم وحدوث دائرة معيبة.

إن السبيل الوحيد البديل للسبيل الكلوي لإزالة الكالسيوم من السائل خارج الخلوي هو ترسب فوسفات الكالسيوم والأملاح الأخرى في العظم والأنسجة الأخرى.

تلاحظ تكلسات الأنسجة الرخوة حين وجود حمل مفرط من الكالسيوم مع وجود حمل مفرط من الفوسفات (كما هو الحال في أذيات الهرس crush)، وحين وجود عطب كلوي

صريح.

أسباب فرط كالسيوم الدم:

١- أسباب ذات علاقة بـ PTH:

أ- فرط نشاط الدريقات الأولي:

- فرادي.
- عائلي.
- بعد زرع الكلية.

ب- الأشكال الأخرى لفرط نشاط الدريقات الأولي:

- فرط كالسيوم الدم ونقص كالسيوم البول السليم العائلي.
- المعالجة بالليثيوم.
- القصور الكلوي المزمن.

٢- أسباب غير ذات علاقة بـ PTH:

- فرط كالسيوم الدم المترافق والخباثات.
- داء الساركوئيد والاضطرابات الحبيبية الأخرى.
- اعتلالات الغدد الصم.
- فرط كالسيوم الدم المحرض بالأدوية.
- عدم التحريك immobilization.
- القصور الكلوي الحاد.
- فرط كالسيوم الدم الأساسي في الولدان.
- فرط كالسيوم الدم في مرضى العناية المركزة.

فرط نشاط الدريقات الأولي:

يؤدي الإفراز المفرط لهرمون الدريقات PTH إلى فرط كالسيوم الدم، وهو مرض شائع، ويكون عادة لا عرضياً. يصيب النساء أكثر من الرجال، وتبلغ نسبة حدوثه في النساء اللواتي تجاوزن عمر الستين نحو ٤,٠٪.

ينجم فرط نشاط الدريقات الأولي عن أدينوما الدريقات الوحيدة في نحو ٨٠٪ من الحالات في حين تكون نسبة فرط تنسج الدريقات نحو ١٥٪. أما كارسينوما الدريقات فتحدث بنسبة ١-٢٪، وتتميز الحالة الأخيرة بفرط كلس دم شديد، وغالباً ما تكون الكتلة الورمية مجسوسة.

قد يحدث فرط نشاط الدريقات الأولي في سياق ثلاثة اعتلالات غدية عائلية مختلفة، وهي MEN 1 وMEN 2Aوفرط نشاط الدريقات العائلي المعزول isolated.

الأعراض والعلامات:

نظراً لتطور تقنيات معايرة كالسيوم الدم والتقصي المتوالي لكالسيوم الدم في مرضى المستشفيات: فإن الأعراض التقليدية لفرط نشاط الدريقات الأولي عادت لا تشاهد كثيراً، وغالباً ما يكتشف المرض اتفاقاً في الوقت الحالي في نحو ٨٥٪ من الحالات. وفي الوقت نفسه: أصبح ممكناً تمييز التظاهرات الخفيفة لفرط نشاط الدريقات الأولي في بعض المرضى.

١- المرض العظمي في سياق فرط نشاط الدريقات: الآفة العظمية التقليدية لفرط نشاط الدريقات هي التهاب العظم الليفي الكيسي osteitis fibrosa cystica، يحدث هذا المرض في نحو ١٠٪ فقط من المصابين بفرط نشاط الدريقات المرضى حالياً.

سريرياً، يسبب المرض ألماً عظمياً وأحياناً كسوراً عظمية.

أكثر الموجودات المخبرية شيوعاً في سياق هذا المرض هي ارتفاع مستويات الفوسفاتاز القلوية، ويدل هذا على زيادة التقلب turnover العظمي.

أكثر الموجودات الشعاعية حساسية لهذا المرض هي الارتشاف تحت السمحاقي في العظم القشري، وأكثر ما تشاهد في السلاميات phalanges. كما يبدو في صورة الجمجمة الشعاعية مظهر الفلفل والملح. وقد تشاهد كيسات عظمية كآفات حالة للعظم في سياق هذا المرض.

يعدّ تخلخل العظام osteoporosis من أهم مضاعفات فرط نشاط الدريقات. وعلى النقيض من اضطرابات تخلخل العظام الأخرى، يؤدي فرط نشاط الدريقات إلى ضياع مسيطر على مستوى العظم القشري.

٢- الآفة الكلوية في سياق فرط نشاط الدريقات: كانت الحصيات الكلوية موجودة شائعة في سياق فرط نشاط الدريقات إلا أنها أصبحت غير شائعة في الوقت الحالي إلا في نحو ١٥٪ من الحالات، وهي غالباً حصيات أو كسالات الكالسيوم. ومع أن التحصي الكلوي nephrocalcinosis عاد غير شائع: فإن تدهور وظائف الكلى ما زال موجوداً، وليس نادراً.

يؤدي فرط كلس الدم المزمن إلى نقص قدرة التكثيف الكلوي مما يسبب البوال والسهاف.

٣- المظاهر الأخرى لفرط نشاط الدريقات الأولي: مع حدوث الذهول والسبات في فرط كالسيوم الدم الشديد: فإن معظم الأعراض العصبية تكون معتدلة الشدة في فرط نشاط الدريقات، وهي تشتمل على الوسن والتعب والاكتئاب وضعف التركيز وتغيرات الشخصية، وتتحسن هذه الأعراض عادة بعد استئصال الدريقات. يحدث الضعف العضلي في نسبة كبيرة من المرضى، ويتحسن بعد معالجة فرط نشاط الدريقات جراحياً.

يعاني المرضى من عسر الهضم والغثيان والإمساك، أما

حدوث القرحة الهضمية فقليل.

ومن الشائع حدوث التظاهرات المفصلية في فرط نشاط الدريقات الأولي، وتشتمل على تكلس الغضاريف (٥٪ من الحالات)، وقد تحدث في حالات نادرة هجمات من النقرس الكاذب.

الموجودات المخبرية:

فرط كالسيوم الدم ثابت في فرط نشاط الدريقات الأولي على الرغم من أن كالسيوم المصل يكون في الحد الأعلى الطبيعي في بعض الحالات. قد يكون من الضروري إعادة معايرة كالسيوم المصل أكثر من مرّة في بعض حالات فرط نشاط الدريقات الأولي الكامن بغية التأكد من فرط كالسيوم الدم المتقطع المشاهد في تلك الحالات. تكون مستويات فوسفات المصل منخفضة عادة في فرط نشاط الدريقات الأولي.

يمكن التأكد من تشخيص فرط نشاط الدريقات الأولي في المصابين بفرط كالسيوم الدم بمعايرة PTH الذي يكون مرتفعاً أو على الحد الأعلى الطبيعي.

ينبغي معايرة كالسيوم البول لنفي مرض فرط كالسيوم الدم ونقص كالسيوم البول السليم العائلي FBHH.

التدبير:

إن العلاج الحاسم لفرط نشاط الدريقات الأولي هو الاستئصال الجراحي الذي يتطلب خبرة واسعة لصغر حجم الدريقات واختلاف مواضعها. وتعتمد خطة الجراحة على تحديد الدريقة أو الدريقات غير الطبيعية.

العملية المفضلة في المصابين بفرط تصنع الدريقات، هي استئصال ثلاث دريقات ونصف مع الإبقاء على نصف دريقة بغية تجنب نقص كالسيوم الدم. أما في حالات أدينوما دريقة أو دريقتين: فإن المقاربة الجراحية هي في استئصالها أو استئصالهما. تبلغ نسبة الشفاء نحو ٩٥٪ من الحالات إذا ما أجريت العملية بيد خبيرة. ولا تتجاوز عندها نسبة حدوث مضاعفات الجراحة التي هي أذية العصب الحنجري الراجع ١٪.

ليس هناك معالجة طبية حاسمة لفرط نشاط الدريقات الأولي، ويقتصر عمل المعالجة الطبية على حلول إسعافية مؤقتة لفرط كلس الدم.

الأشكال الأخرى لفرط نشاط الدريقات الأولي:

١- فرط كالسيوم الدم ونقص كالسيوم البول السليم العائلي FBHH: هو مرض وراثي يورث وراثة جسدية سائدة، ويتظاهر بفرط كالسيوم دم لا أعراضي عادة، يمكن كشفه حتى في دم الحبل السري.

يكون فرط كالسيوم الدم خفيف الشدة (١٠,٥-١٢ملغ/دل) ويرافقه نقص فوسفات دم وارتفاع مغنزيوم دم معتدلا الشدة. تكون تراكيز PTH طبيعية أو مرتفعة قليلاً: مما يشير إلى أن الآفة شكل من فرط كالسيوم الدم المعتمد على PTH. وتكون الدريقات طبيعية الحجم عادة.

المظهر المخبري البارز لهذا المرض هو نقص كالسيوم البول الذي يكون أقل من ٥٠ ملغ/ في بول ٢٤ ساعة. ويستمر نقص كالسيوم البول حتى لو استؤصلت الدريقات.

تكمن أهمية المرض في ضرورة تمييزه من فرط نشاط الدريقات الأولي بغية تجنب التداخل الجراحي غير الضروري. يجب أن يشتبه بالتشخيص في الأشخاص الذين لديهم فرط كالسيوم دم خفيف الشدة لا أعراضي ولديهم نقص كالسيوم بول نسبي.

٢- متلازمات MEN: فرط نشاط الدريقات الأولي هو مظهر من مظاهر MEN 1 وMEN2A.

تشتمل معالجة فرط تنسج الدريقات في هاتين المتلازمتين على الاستئصال تحت التام، لكن نسبة النكس عالية، وتبلغ نحو ٥٠٪.

٣- المعالجة بالليثيوم: يستخدم الليثيوم في معالجة بعض الاضطرابات النفسية. تترافق المعالجة وفرط كالسيوم دم معتدل الشدة وارتفاع مستويات PTH ارتفاعاً معتدلاً ونقص كلس البول. يعتمد التشخيص على القصة المرضية، وينبغي مع ذلك نفي وجود فرط نشاط دريقات مقنع عند هؤلاء المرضى.

٤- فرط كالسيوم الدم المترافق والخباثات: هو ثاني أكثر الأسباب شيوعاً لفرط كلس الدم، ويحدث بنسبة ١٥ حالة لكل ١٠٠٠٠٠ حالة سنوياً، أي ما يعادل نصف حالات فرط نشاط الدريقات الأولي.

٥- داء الساركوئيد والاضطرابات الحبيبية الأخرى sarcoidosis & granulomatous disorders: يشاهد فرط كالسيوم الدم في نحو ١٠٪ من المصابين بالساركوئيد، وينجم ذلك عن ارتفاع غير متناسب في مستويات $1.25\ (OH)_2V\ D$. توحي الدراسات بوجود اضطرابات استقلاب الفيتامين D عند هؤلاء المرضى.

تشتمل الأمراض الحبيبية الأخرى التي يرافقها فرط كالسيوم الدم على السل وداء التسمم بالبريليوم berylliosis والجذام والداء الحبيبي الرئوي بمحبات الحامض.

جدير بالذكر أن عدداً غير قليل من المصابين بلمفوما

هودجكن ولا هودجكن يحدث لديهم فرط كالسيوم دم مع ارتفاع غير متناسب في مستويات $1,25\ OH_2\ D_3$.

٦- اعتلالات الغدد الصم:

أ- الانسمام الدرقي: يوجد فرط كالسيوم الدم معتدل الشدة في نحو ١٠٪ من المصابين بالانسمام الدرقي thyrotoxicosis. لهرمونات الدرق تأثير مباشر حال للعظم؛ مما يسبب زيادة في تقلب العظم، ويؤدي لاحقاً إلى حدوث تخلخل العظام.

ب- قصور الكظر: يكون فرط كالسيوم الدم مظهراً بارزاً من مظاهر قصور الكظر الحاد، ويتحسن سريعاً بالعلاج بالستيروئيدات القشرية.

ج- أورام الغدد الصم: يوجد فرط كالسيوم الدم في المصابين بورم القواتم pheochromocytoma الموجود في سياق MEN 2A، لكنه قد يكون موجوداً في المصابين بورم القواتم الصرف، ويبدو أنه ناجم عن إفراز PTHrP من الورم.

يوجد فرط كالسيوم الدم في نحو ٤٠٪ من المصابين بالورم المفرز للببتيد المعوي الفعّال في الأوعية vasoactive intestinal peptide (VIP).

٧- فرط كالسيوم الدم المحرض بالأدوية:

أ- المدرات الثيازيدية: يمكن أن تسبب المدرات الثيازيدية ارتفاع كالسيوم الدم وهو لطيف وعابر عادة.

ب- التسمم بالفيتامين D: يحدث فرط كالسيوم الدم في الأشخاص الذين يتناولون كميات كبيرة من الفيتامين D سواء كان التناول علاجياً أم عرضياً. تشتمل المعالجة على التوقف عن تعاطي الدواء والإماهة الكافية وإعطاء الستيروئيدات القشرية التي تعاكس عمل الفيتامين D في تحريضه امتصاص الكالسيوم من الأمعاء. إن التخلص من الفيتامين D بطيء، لذا قد تستغرق المعالجة أسابيع؛ وربما شهوراً.

ج- التسمم بالفيتامين A: يسبب تناول كميات كبيرة من الفيتامين A اضطرابات متعددة تشتمل على التهاب اللثة والتهاب الشفة ونقص الشعر. ويزداد ارتشاف العظم؛ مما يؤدي إلى تخلخل العظام وحدوث الكسور وفرط كالسيوم الدم.

٨- عدم التحريك immobilization: تحدث زيادة ملحوظة في ارتشاف العظم في المرضى الذين لا يتحركون أو قليلي الحركة؛ مما يؤدي إلى حدوث فرط كالسيوم الدم. تشتمل المعالجة على محاولة استعادة الحركة والفاعلية الفيزيائية، وإذا ما كانت المعالجة السريعة مطلوبة؛ فإن مركّبات البيفوسفونات هي الخيار الأول.

٩- فرط كالسيوم الدم الأساسي في الولدان.

١٠- فرط كالسيوم الدم في مرضى العناية المركزة.

معالجة فرط كالسيوم الدم:

تشتمل المعالجة الرئيسة لفرط كالسيوم الدم على تقييم حالة المريض والإماهة الكافية.

يجب أن يكون الهدف الرئيس استعادة الوظيفة الكلوية والمحافظة عليها.

يعطب فرط كالسيوم الدم مقدرة الكلية على تكثيف البول؛ مما يؤدي إلى البوال كما يعطب حس العطش. وحين تتم استعادة وظيفة الكلى، يمكن بعدئذٍ محاولة زيادة الطرح الكلوي للكالسيوم باستعمال الإدرار التالي لإعطاء المحلول الملحي. يزيد الإدرار طرح الكالسيوم كما أنه يؤدي إلى ضياع البوتاسيوم والمغنزيوم؛ وبالتالي يجب مراقبة مستويات هذه الشوارد وتعويضها حين اللزوم.

بعد هذه الخطوات الرئيسة؛ ينبغي الاهتمام بالمعالجة المناسبة طويلة الأمد.

من المهم البدء بهذه المعالجة من فور الانتهاء من الخطوة السابقة وفي المستشفى؛ لأن معظم الأدوية الفعالة تستغرق عدة أيام لظهور تأثيراتها المفيدة.

تعدّ مركّبات البيفوسفونات الوريدية الخيار الأول لمعظم المرضى. تعمل هذه المركّبات بتثبيطها ارتشاف العظم المحرض بكاسرات العظم. الجرعة الأولية من pamidronate هي ٦٠-٩٠ ملغ، تسرب وريدياً على مدى ٤ ساعات. أما جرعة الـ zoledronic acid فهي ٤ملغ، تسرب خلال ١٥ دقيقة. يحدث الألم العضلي والترفع الحروري في نحو ٢٠٪ من المرضى الذين يتلقون هذه المعالجة كما يحدث ارتفاع في كرياتنين المصل في نحو ١٥٪ منهم.

أما في المصابين بفرط كالسيوم الدم الشديد أو الذين لديهم قصور كلوي معند على إعادة الإماهة؛ فمن الممكن اللجوء إلى استعمال عامل ثانٍ مضاد للارتشاف بانتظار التأثيرات المفيدة للبيفوسفونات والتي قد تستغرق أياماً. ولهذه الغاية، يمكن إعطاء الكالسيتونين الصنعي بجرعة ٤-٨ وحدات/كغ حقناً تحت الجلد كل ١٢ ساعة. يصبح معظم المرضى معندين على المعالجة بالكالسيتونين بعد عدة أيام؛ ولذلك فإنه لا يصلح للمعالجة طويلة الأمد.

تعدّ الستيروئيدات القشرية خط العلاج الأول لفرط كالسيوم الدم المرافق لورم النقي المتعدد واللمفوما والساركوئيد والتسمم بالفيتامين D أو A.

ثانياً- نقص كالسيوم الدم:

يُعدّ هرمون الدريقات PTH والفيتامين D كما ذُكر سابقاً حجر الأساس في المحافظة على استتباب كالسيوم الدم؛ لذا فإن نقص كالسيوم الدم المزمن قد ينجم عن نقص إفراز PTH أو نقص الاستجابة له، أو عوز الفيتامين D أو عدم الاستجابة له.

جدير بالذكر أن نقص كالسيوم الدم الحاد يكون في معظم الحالات ناجماً عن عطب آليات الاستجابة كما في انحلال العضل المخطط الذي يغمر فيه الفوسفات المتدفق من الهيكل المتأذي إلى السائل خارج الخلوي.

وقد سبق أن استُعرض تركيب هرمون الدريقات وفيزيولوجيته، وسيُستعرض بإيجاز تركيب الفيتامين D وفيزيولوجيته.

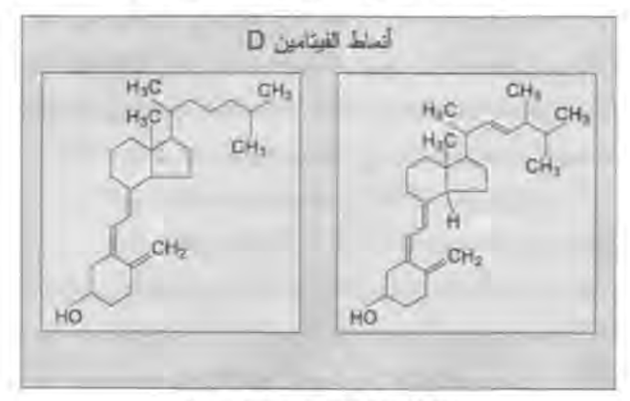
بعد إضافة فيتامين D إلى العديد من الأطعمة في بداية القرن العشرين في العديد من دول العالم الصناعي؛ اعتقد الكثيرون أنه قد تم القضاء على المشاكل الصحية الناجمة عن عوز فيتامين D، ولكن أظهرت الأبحاث العلمية التي تمت في العقدين الماضيين أن عوز فيتامين D في شكله المعتدل لا يزال شائعاً، وأظهرت أن لهذا الفيتامين وظائف متعددة إضافة إلى وظيفته العظمية.

إن اكتشاف احتواء معظم أنسجة الجسم مستقبلات فيتامين D وقدرتها على صناعة الشكل الفعال من هذا الفيتامين؛ أي: $1,25\ (OH)_2V\ D$ قد نبه إلى احتمال تأثير الفيتامين D في العديد من الأمراض الورمية والمناعية والقلبية.

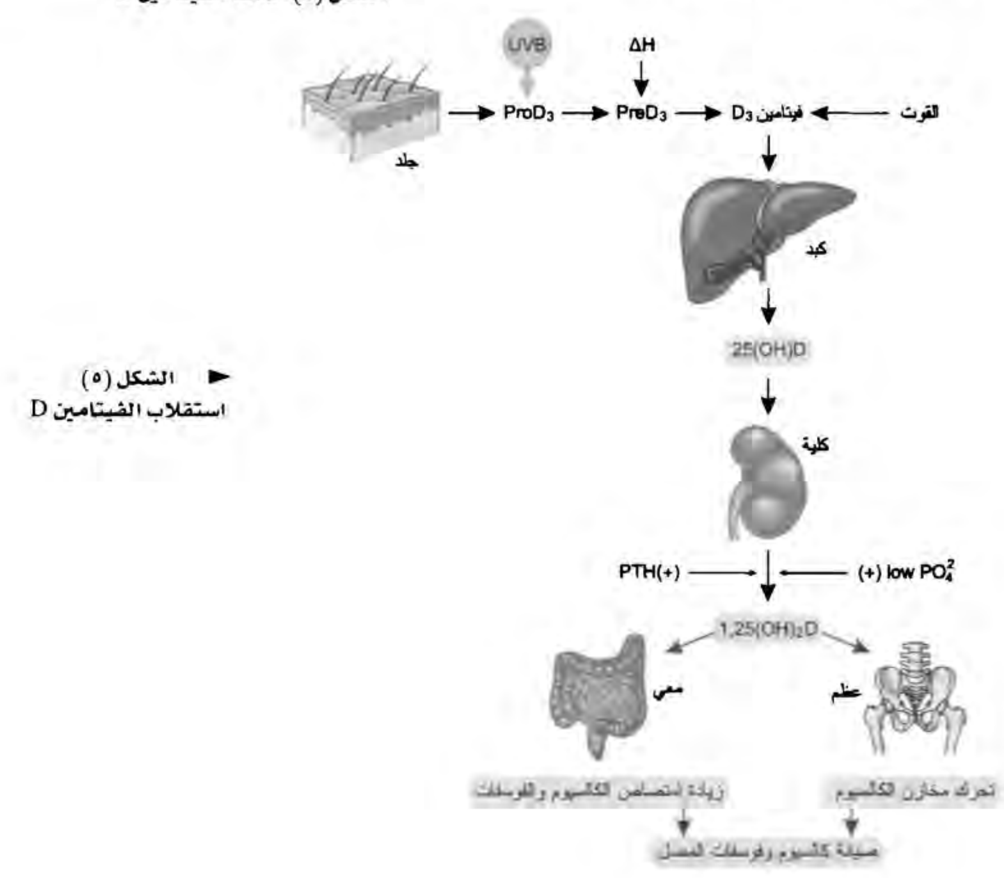
استقلاب فيتامين D:

يعد فيتامين D طليعة هرمون يحتاج إلى تفعيل.

يوجد فيتامين D بشكلين. يسمى الأول فيتامين D2 ergocalciferol، وهو موجود في النباتات وبعض الأسماك.



الشكل (٤) أنماط الفيتامين D



الشكل (٥)
استقلاب الفيتامين D

أما الثاني فيسمى فيتامين cholecalciferol D3" وهو يصنع في الجلد وموجود على نحو كثيف في زيت السمك وكبد السمك.

يستطيع الإنسان أن يلبي حاجته من الفيتامين D بزيادة التعرض للشمس؛ ليتاح للجلد تشكيل الكمية الكافية منه أو بزيادة تناول فيتامين D بشكله الدوائي؛ نظراً لأن مصادره الغذائية قليلة جداً.

يقوم فيتامين D بزيادة امتصاص الكالسيوم في الأمعاء، ويقوم بالتآزر مع هرمون الدريقات بتمعدن العظام والمحافظة على كالسيوم الدم ضمن الحدود الطبيعية.

يصنع فيتامين D3 في الجلد بتفعيل أشعة الشمس فوق البنفسجية لـ 7 dehydrocholesterol الموجود في بشرة الجلد. تعتمد الكمية المنتجة من فيتامين D بتفعيل الشمس على مدة التعرض ومقدار تصبغ الجلد وعمر الإنسان. تُنقص زيادة العمر وزيادة تصبغ الجلد الكمية المصنعة من فيتامين D في الجلد.

بعد أن يتم تصنيع فيتامين D ينتقل إلى الكبد بوساطة بروتينات ناقلة، حيث يتم تحويله إلى $25\ (OH)_2V\ D$ الذي ينقل إلى الكلية حيث يتحول بوساطة ١- ألفا هيدروكسيلاز الكلوية إلى الشكل الفعال $1.25\ (OH)_2V\ D$.

وقد وجد حديثاً أن هذا الإنزيم موجود في العديد من النسج مثل الخلايا العظمية والجلد والقولون والدماغ والكريات البيض.

يبلغ نصف عمر فيتامين D في الكبد نحو ٣ أسابيع؛ مما يدل على ضرورة تناوله بفترات متقاربة.

المصادر الطعامية - الامتصاص المعوي:

مصادر التغذية لفيتامين D مهمة سريرياً؛ لأن التعرض للأشعة فوق البنفسجية قد لا يكون كافياً لتوفير كمية كافية من فيتامين D الجلدي. إن كثيراً من مشتقات الحليب مزودة بكميات من فيتامين D غير أن مشتقات الحليب غير المعدلة تحتوي القليل من هذا الفيتامين. يوجد فيتامين د بكثافة في زيت السمك وكبد السمك والبيض. وهو يُمتص في الأمعاء الدقيقة بمساعدة أملاح الصفراء. ينتقل أغلب فيتامين D إلى اللمف مع دقائق الكيلوس، ولكن كمية كبيرة منه تُمتص مباشرة إلى الجهاز البابي. ويعوق وجود الدسم في لمعة الأمعاء امتصاصه. يدخل فيتامين D بسرعة إلى الكبد، ويُستقلب إلى ٢٥ هيدروكسي D، ينتقل بعدها إلى الدم متحداً مع البروتين الرابط في حين تبقى كمية منه مخزونة في الكبد. أما الفائض من الفيتامين: فيُخزن في النسيج الشحمي والعضلات.

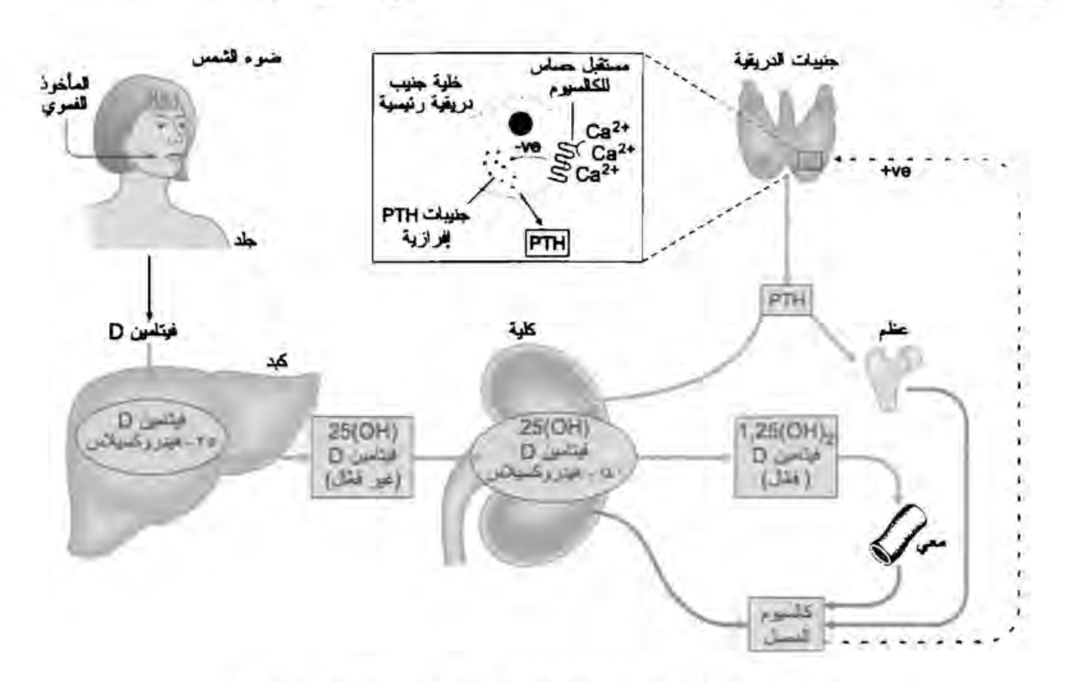
التشخيص التفريقي لنقص كالسيوم الدم:

١- **قصور الدريقات:** قصور أساسي أو جراحي أو عائلي أو وظيفي (نقص مغنزيوم الدم).

٢- **المقاومة لـ PTH:** قصور الدريقات الكاذب، قصور الكلى.

٣- **عوز فيتامين** D.

٤- **مقاومة الفيتامين** D.



الشكل (٦) تآزر الفيتامين D وهرمون الدريقية في استقلاب الكالسيوم

٥- أسباب أخرى: التهاب المعثكلة الحاد، والأذيات العضلية الكبيرة وتحلل الأورام السريع، ونقل الدم، والأدوية مثل البيفوسفونات والبليكامايسينز.

الأعراض السريرية لنقص كالسيوم الدم:

يتظاهر نقص كالسيوم الدم بفرط الإثارة العصبية العضلية وتظاهرات عصبية نفسية والخدر حول الفم والتنمّل والتشنج والتوتر والتكزز، يتبعه الاختلاج وتشنج المريء والغطيط الحنجري.

ومن العلامات:

١- **علامة تروسو Trousseau**: التي تظهر التشنج العضلي في الساعد وظهور يد المولد بعد ضغط العصب في أعلى الذراع بوساطة كُم جهاز الضغط لـ ٢٠مم من الزئبق أعلى من الضغط الانقباضي ولمدة ثلاث دقائق.

٢- **علامة شفوستك Chvostek**: وهي تقلص العضلات الوجهية في زاوية الفم وفي الوجنتين استجابة للقرع فوق فرع العصب الوجهي على الوجه الأمامي للغدة النكفية، وتعدّ دليلاً على فرط الإثارة العصبية العضلية، وهذه العلامة قد تظهر في ١٠٪ من الأشخاص الطبيعيي الكالسيوم. قد يسبب نقص الكالسيوم الشديد وذمة حليمة العصب البصري وأحياناً تطاول موجة Q T في تخطيط القلب الكهربائي.

الاستقصاءات:

تعدّ القصة المرضية والفحص السريري عادة مشخصة، ويتم التثبت بنقص كالسيوم الدم بعد تصحيح نسبة الألبومين، ويمكن إضافة إلى ذلك:

١- معايرة كرياتينين المصل والبول للتأكد من الإصابة الكلوية.

٢- معايرة مستوى PTH في المصل. ويكون منخفضاً أو غائباً في قصور الدريقات ومرتفعاً في حالات نقص كالسيوم الدم الأخرى.

٣- معايرة أضداد الدريقات (موجودة في قصور الدريقات مجهولة السبب).

٤- عيار ٢٥ هيدروكسي فيتامين د (منخفض في نقص فيتامين D).

٥- القلاء.

٦- معايرة مستوى المغنزيوم: ينقص مغنزيوم الدم الشديد نتيجة قصور الدريقات الوظيفي.

٧- التصوير الشعاعي للسلاميات يظهر قصر السنع metacarpus الرابعة التي تحدث بقصور الدريقات الكاذب.

عوز الفيتامين D:

ينجم عوز فيتامين D عن عدة عوامل، كنقص التعرض لأشعة الشمس أو التغذية غير الملائمة أو سوء الامتصاص، إضافة إلى الأدوية التي تنشط تدرك فيتامين D ومستقلباته كالفينوتئين والفينوباربيتال. وعلى الرغم من أن الجلد البشري قادر على إنتاج كمية كافية من فيتامين د: فإن كبار السن لا يتعرضون لكمية كافية من أشعة الشمس، كما أن الخوف من سرطان الجلد قد أدى إلى تجنب الكثيرين التعرض لأشعة الشمس: أو استخدامهم مواد واقية تمنع الأشعة فوق البنفسجية من الوصول إلى أدمة الجلد حيث يتشكل معظم فيتامين D. لقد أنقص إضافة فيتامين D للحليب في العالم الصناعي من حدوث عوز فيتامين D الغذائي. علماً بأن حليب الثدي فقير بفيتامين D: ولاسيما في الأمهات النباتيات. يتعرض البالغون لخطورة النقص عند تجنب شرب الحليب المدعوم وتجنب الشمس، وقد تصل نسبة حدوث نقص فيتامين D في المسنين إلى ٥٠-٦٠٪. ينقص امتصاص فيتامين D في المصابين بأمراض المعثكلة والقنوات الصفراوية وبعد عملية قطع المعدة والمجازات



علامة تروسو



علامة شفوستك

الشكل (٧)

المعوية.

الأعراض السريرية:

يجب الشك بنقص فيتامين D حين الشكوى من النعاس والكسل وضعف العضلات الدانية والألم العظمي والذين يهبط لديهم مستوى الكالسيوم والفوسفات إلى ما تحت الطبيعي أو الطبيعي الحدي؛ وكذلك نقص كالسيوم البول. يُشخص $1^{..}25\ (OH)_2V\ D$ هذه الحالة.

● **الرخد المعتمد على فيتامين D: النمط الأول vitamin D-dependent rickets** يعرف أيضاً بنقص فيتامين D الكاذب، وهو مرض وراثي صبغي متنحٍ نادر، يشترك الرخد ومستوى منخفض من ١,٢٥ دي هيدروكسي D مع مستوى طبيعي لـ ٢٥ هيدروكسي D. يعود هذا المرض إلى طفرة في جين ٢٥ هيدروكسي D ١ هيدروكسيلاز تجعله غير فعال. لا يتجاوب المصابون بهذا المرض لجرعة فيتامين D ولكنهم يستجيبون لجرعة فيزيولوجية من الكالسيتريول calcitriol الذي يعدّ العلاج المفضل.

● **الرخد المعتمد على فيتامين D: النمط الثاني:** يعرف بوصفه مرضاً وراثياً مقاوم لـ ١,٢٥ دي هيدروكسي D، وهو مرض صبغي متنحٍ نادر يظهر في سن الطفولة برخد مشابه لما يرى في المصابين بعوز فيتامين D. تظهر الحاصة alopecia في العديد من المرضى، وهي تعدّ من مظاهر عوز الفيتامين D. تتشابه التبدلات البيوكيميائية لما في عوز فيتامين D ما عدا الارتفاع الشديد بمستوى ١,٢٥ دي هيدروكسي D. يعالج هؤلاء المرضى بجرعات كبيرة من الكالسيتريول وكالسيوم التغذية، وقد يظهر تراجع جزئي أو كامل مع كبر أعمارهم.

العقابيل العظمية الناجمة عن عوز فيتامين د:

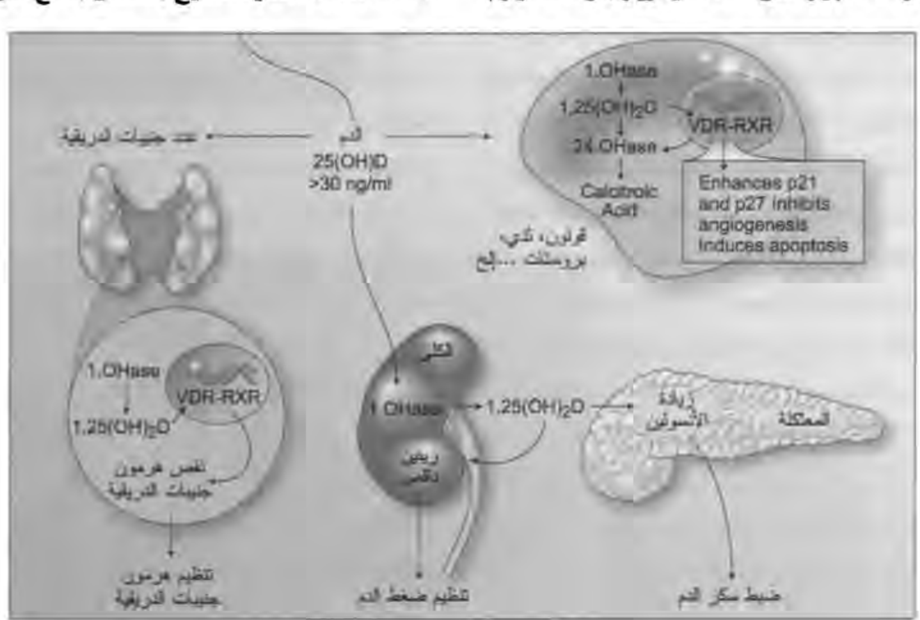
يؤدي عوز فيتامين D في الأطفال إلى حدوث الرخد، أما في الكهول فيؤدي إلى تلين العظام osteomalacia وإلى تدهور تخلخل العظام osteoporosis.

يؤدي عوز فيتامين د إلى نقص امتصاص الكالسيوم المعوي؛ وبالتالي إلى نقص كالسيوم الدم الحر المؤين. ويؤدي نقص الكالسيوم إلى زيادة إطلاق هرمون الدريقات PTH الذي يؤدي إلى زيادة ارتشاف العظم. كذلك تؤدي زيادة هرمون الدريقات إلى زيادة إعادة امتصاص الكالسيوم في الأنابيب الكلوية وزيادة طرح الفوسفور؛ مما يؤدي إلى نقص فوسفور الدم وبالتالي إلى تلين العظم. يترافق تلين العظام في الكثير من الأحوال وآلام عظمية وعضلية وضعف عضلي. يؤهب هذا الضعف العضلي إلى زيادة حدوث التعثر والسقوط، ومنها زيادة حدوث الكسور.

يؤدي إعطاء مركّبات فيتامين D إلى زيادة الكثافة العظمية وإلى اختفاء الآلام العظمية والعضلية.

العقابيل الأخرى لعوز فيتامين D:

تحتوي جميع أنسجة الجسم وخلاياه مستقبلات نووية لفيتامين D، ولديها القدرة على تصنيع $1.25\ (OH)_2V\ D$. وهناك الكثير من الدلائل على أن لهذا الهرمون شأناً كبيراً في تنظيم نمو الخلايا وفي تنظيم الحوادث المناعية. كذلك يستطيع هذا المركّب الفعال أن يزيد من إفراز الإنسولين من المعثكلة، كما أنه يستطيع إنقاص إنتاج الرينين.



الشكل (٨) دور الفيتامين D غير العظمي في الجسم

إن هذه الأفعال المتعددة والانتشار الكبير لـ1,25 $(OH)_2V$ D تفسر علاقة فيتامين D بالعديد من الأمراض، وهناك الآن دراسات متعددة تشير إلى أن عوز فيتامين D يرافقه وزيادة حدوث سرطان القولون والثدي والموثة والمبيض والمريء. وكذلك هناك العديد من الدلائل التي تشير إلى أن عوز فيتامين D يرافقه زيادة حدوث الداء السكري من النمط الأول والنمط الثاني. وفي دراسة فنلندية وجد أن إعطاء ٢٠٠٠ وحدة من فيتامين D قد أدى إلى إنقاص حدوث الداء السكري من النمط الأول في الأطفال بنسبة ٨٠٪. كما أن هناك العديد من الدلائل التي تشير إلى أن عوز فيتامين Dقد ترافقه زيادة حدوث فرط ضغط الدم وقصور القلب والتصلب اللويحي والتهاب المفاصل الرثياني.

تشخيص عوز فيتامين د:

إن معايرة 25 (OH) D هي الطريقة الوحيدة لتشخيص عوز فيتامين د، أما معايرة 1,25 $(OH)_2V$ D فغير مفيدة على الإطلاق في تشخيص هذا العوز.

يُشخَّص عوز فيتامين D برأي معظم الخبراء إذا كانت مستويات 25 (OH) D أقل من ٢٠ ناغرام/مل، ويجب المحافظة على مستويات أعلى من ٣٠ ناغرام/مل لتكون وظيفة فيتامين D طبيعية.



الشكل (٩) تقييم حالة الفيتامين D

معالجة عوز فيتامين د:

يعالج عوز فيتامين D بإعطاء ٥٠ ألف وحدة من فيتامين D فموياً: أسبوعياً لمدة ٨ أسابيع، ثم شهرياً ولمدة طويلة. أما الطريق العضلي فيلجأ إليه فقط في حالات سوء الامتصاص، ويعطى الشكل الفعال من فيتامين D حين وجود قصور كلوي فقط.

إن معظم المستحضرات التي تحوي العديد من الفيتامينات لا تحتوي إلا على نحو ٤٠٠ وحدة من فيتامين D، وهذه الكمية لا تستطيع أن تفر الكمية اليومية المطلوبة التي يعتقد أنها يجب أن تكون نحو ١٠٠٠-٢٠٠٠ وحدة يومياً.

من الممكن توفير الحاجة اليومية من فيتامين D بتعريض الذراعين والساقين إلى الشمس في منتصف اليوم مرتين إلى ٣ مرات يومياً، ولكن الخوف من الشمس أو عدم التعرض لها بسبب شدة الحرارة أو بسبب نوعية الملابس يجعل هذا غير ممكن؛ ولذا يجب تناول فيتامين D عن طريق الفم بالكمية التي ذُكرت وهي ١٠٠٠-٢٠٠٠ وحدة يومياً.

قصور الدريقات:

١- قصور الدريقات الجراحي:

أهم أسباب قصور الدريقات هو جراحة العنق مع إزالة الدريقات أو تخريبها، وتعدّ جراحة الأورام في العنق واستئصال الدريقة التام واستئصال الدريقات أكثر الجراحات المسببة لقصور الدريقات. يحدث التكزز بعد يوم إلى يومين من العمل الجراحي، ولكن نصف المرضى المصابين بالتكزز عقب العمل الجراحي يشفون من غير حاجة إلى معالجة تعويضية طويلة، إذ إن بقايا الغدة تستعيد تغذيتها الدموية، وتستأنف إفراز هرمون الدريقات. قد لا تظهر أعراض نقص الكالسيوم في بعض المرضى إلا بعد سنوات من التدخل الجراحي. إن قصور الدريقات هو التشخيص الافتراضي لنقص الكالسيوم في أي مريض لديه ندبة جراحية في العنق. يشكو المصابون بفرط نشاط الدريقات المصابون كذلك بأمراض عظمية شديدة قبل العمل الجراحي من متلازمة عوز كالسيوم الدم عقب العمل الجراحي الناجح، ويسمى متلازمة العظم الجائع نتيجة امتصاص العظم الشره للكالسيوم والفوسفات. ترى هذه المتلازمة في مرضى لديهم ارتفاع في مستوى الفوسفاتاز القلوية قبل العمل الجراحي أو فرط الدريقات الثانوي عقب قصور كلوي شديد.

٢- قصور الدريقات الغامض:

يرى قصور الدريقات المكتسب أحياناً نتيجة اعتلالات الغدد الصماوية العديدة، مشاركاً غالباً لقصور الكظر الأولي وداء المبيضات الجلدي المخاطي وفي متلازمة اعتلال الغدد العديد المناعي الذاتي. العمر الوصفي لبدء قصور الدريقات هو بين ٥-٩ سنوات، وهنالك نوع مماثل لقصور الدريقات قد يحدث على نحو منعزل. تُرى أضداد الدريقات الجائلة في الشكلين.

٣- قصور الدريقات العائلي:

هو اضطراب نادر يظهر عائلياً إما بشكل خلة صبغية جسدية سائدة أو متنحية؛ وإما بشكل خلة صبغية جنسية متنحية. يكون قصور الدريقات جلياً في الوليد بسبب عدم تكوّن الدريقات.

أشكال أخرى لقصور الدريقات:

قد يكون قصور الدريقات في الوليد جزءاً من متلازمة دي جورج (تشوهات، وأخطاء قلبية، ونقص مناعة مع قصور الدريقات) عائداً لانشطاب مجهري على الصبغي 22 Q 11.2 ومتلازمة HDR (قصور جارات الدرق وصمم وشذوذ كلوي).

يتعرض الأشخاص المعتمدون على نقل الدم المصابون بالتلاسيميا- الذين يصلون إلى العقد الثالث من العمر- للإصابة بقصور الدريقات بسبب تخزين الحديد في الدريقات. وقد يؤدي تخزين النحاس أيضاً إلى هذا في داء ويلسون.

قصور الدريقات الكاذب:

اضطراب وراثي يؤدي إلى عدم تجاوب الأعضاء الهدفية لهرمون الدريقات، يشابه كيميائياً حالات نقص هرمون الدريقات مع نقص كالسيوم الدم وفرط الفوسفات. ولكن هرمون الدريقات يبقى مرتفعاً.

الأعراض السريرية: يمكن تمييز نوعين من القصور الكاذب:

١- **النمط الأول IB:** هو اضطراب منعزل لمقاومة هرمون الدريقات، يتظاهر كيميائياً حيوياً بنقص كالسيوم الدم وفرط الدريقات الثانوي.

٢- **النمط الثاني IA:** يضاف إلى ذلك وصفياً نمط ظاهري جسدي يُعرف بالحثل العظمي الوراثي (البرايت). يتظاهر بقصر القامة والوجه المدور وقصر الرقبة وقصر عظام اليدين والقدمين وتكلسات الأنسجة الرخوة وغالباً نقص مستوى الذكاء.

يطلق على المرضى الذين يبدون هذه الشذوذات -ولكن من غير نقص الكالسيوم - اسم قصور الدريقات الكاذب - الكاذب.

التشخيص: يظهر عدد من الشذوذات مع نقص كالسيوم الدم وفرط نشاط الدريقات الثانوي (كعوز فيتامين D) ولكن حين تشارك هذه الأعراض مع فرط فوسفات الدم والحثل العظمي الوراثي (البرايت)؛ فهذا يُشخِّص قصور الدريقات الكاذب.

أسباب أخرى لنقص كالسيوم الدم:

يؤدي نقص الألبومين إلى نقص كالسيوم المصل بسبب نقص القسم المرتبط بالألبومين في حين يكون مستوى الكالسيوم المشرد طبيعياً، ويمكن تصحيح المستوى بحسب المعادلة التالية:

مستوى الكالسيوم الصحيح - مستوى الكالسيوم المقيس+ (٠,٨) (٤- مستوى الألبومين المقيس).

وهكذا فإن مستوى الكالسيوم عند مريض: ٧,٨ ملغ٪ ومستوى الألبومين ٢غ٪ يكون الكالسيوم الحقيقي المصحح هو ٧,٨ +(٠,٨) (٤-٢) =٩,٤ملغ٪ .

قد يؤدي الارتفاع الحاد لفوسفات الدم مع قصور كلوي إلى نقص كالسيوم الدم نقصاً عرضياً شديداً. كما أن نقل كمية كبيرة من الدم مع السيترات يؤدي إلى هبوط كالسيوم الدم هبوطاً حاداً بسبب تشكل سيترات الكالسيوم، علماً بأن مستوى الكالسيوم الكامل يبقى طبيعياً، وينقص الكالسيوم المشرد. وإن نقص الكالسيوم في التهاب المعثكلة الحاد يدل على إنذار مشؤوم.

معالجة نقص كالسيوم الدم:

يجب إعطاء المصابين بالتكزز الكالسيوم في الوريد ككلوريد الكالسيوم (٢٧٢ملغ كالسيوم/١٠مل) أو كلوكونات الكالسيوم (٩٠ملغ/١٠مل). يمكن إعطاء ٢٠٠ملغ من الكالسيوم خلال عدة دقائق. يجب مراقبة المريض خوفاً من تشنج الطرق التنفسية. كما يجب البدء بإعطاء الكالسيوم عن طريق الفم مع الفيتامين سريع المفعول. يمكن استعمال الكالسيوم بتسريب وريدي ٤٠٠-١٠٠٠ملغ/٢٤ ساعة حين يظهر التحسن.




الشكل (١٠) بعض الظواهر السريرية لقصور الدريقات الكاذب

نقص الكالسيوم المزمن:

الغاية العلاجية هو جعل المريض خالياً من الأعراض والمحافظة على كالسيوم دم بين ٨,٥-٩,٢ملغ ٪.

في حال تدني مستوى الكالسيوم لا يعاني المريض من أعراض نقص الكالسيوم فقط، بل يتهيأ مع الوقت لتطور الساد؛ ولاسيما حين يرتفع مستوى الفوسفات، وإذا ارتفع مستوى كالسيوم الدم للحد الأعلى: يمكن ظهور البيلة الكلسية التي تحدث بسبب فقدان تأثير هرمون الدريقات الخافض لكالسيوم البول. وقد يهيئ ذلك لحدوث الحصيات الكلوية والتكلس الكلوي والقصور الكلوي المزمن.

الأساس بالمعالجة هو الكالسيوم وفيتامين D. ويمكن إعطاء الكالسيوم الفموي بجرعة ١,٥-٣غ يومياً.

فرط الضغط الشرياني غدي المنشأ

جورج سعادة

تنظيم الضغط الشرياني عملية معقدة تخضع لعدة آليات عصبية وقلبية وهرمونية واستقلابية. يعتمد الضغط الدموي على الصبيب القلبي والمقاومة المحيطية للشرايين. ومع أن الصبيب القلبي قد يرتفع في سياق بعض الأمراض الغدية (مثل فرط نشاط الدرقية) فإن الدور الرئيسي للآليات الهرمونية يكون عن طريق تنظيم المقاومة المحيطية وحجم الدم الدائر.

أولاً- متى يستقصى ارتفاع الضغط الثانوي:

يشكل ارتفاع الضغط الغدي نحو ٥-١٠٪ من أسباب ارتفاع الضغط. وليس هناك حاجة إلى البحث عن الأسباب الغدية الثانوية للضغط عند كل المرضى. هناك بعض المؤشرات توجه نحو وجود ارتفاع ضغط ثانوي:

١- الأشخاص تحت سن ٣٥ سنة، ولاسيما حين عدم وجود قصة عائلية لارتفاع الضغط.

٢- في الأشخاص المصابين بارتفاع ضغط خبيث ومترق.

٣- في المرضى المصابين بمرض كلوي (وجود بيلة بروتينية أو عدم تساوي حجم الكليتين).

٤- وجود نقص بوتاسيوم قبل البدء بالعلاج بوساطة المدرات.

٥- عدم الاستجابة للمعالجة التقليدية بخافضات الضغط (حين استعمال أكثر من ثلاثة أدوية).

٦- وجود أعراض غير اعتيادية (أي نوب فرط تعرق أو ضعف شديد).

ثانياً- الأسباب الغدية لارتفاع الضغط:

١- ازدياد إنتاج الرينين - الأنجيوتنسين -٢-:

أ- تضيق الشريان الكلوي.

ب- أمراض كلوية موضعية أخرى.

ج- أورام مفرزة للرينين.

٢- ازدياد إنتاج الكاتيكولامينات: ورم القواتم.

٣- ازدياد إنتاج هرمون النمو: ضخامة النهايات.

٤- ازدياد إنتاج الألدوستيرون:

أ- غدوم كظري (متلازمة كون). ب- فرط تنسج قشر الكظر الذاتي. ج- فرط الألدوستيرونية القابلة للتثبيط بالديكساميثازون.

٥- ازدياد إنتاج ستيروئيدات معدنية أخرى:

أ- متلازمة كوشينغ (إنتاج كميات كبيرة من الكورتيزول الذي له خاصية الستيروئيد المعدني الضعيف).

ب- فرط تنسج قشر الكظر الولادي (في بعض الأشكال النادرة).

ج- أورام مفرزة لستيروئيدات معدنية أخرى، أي الكورتيكوستيرون.

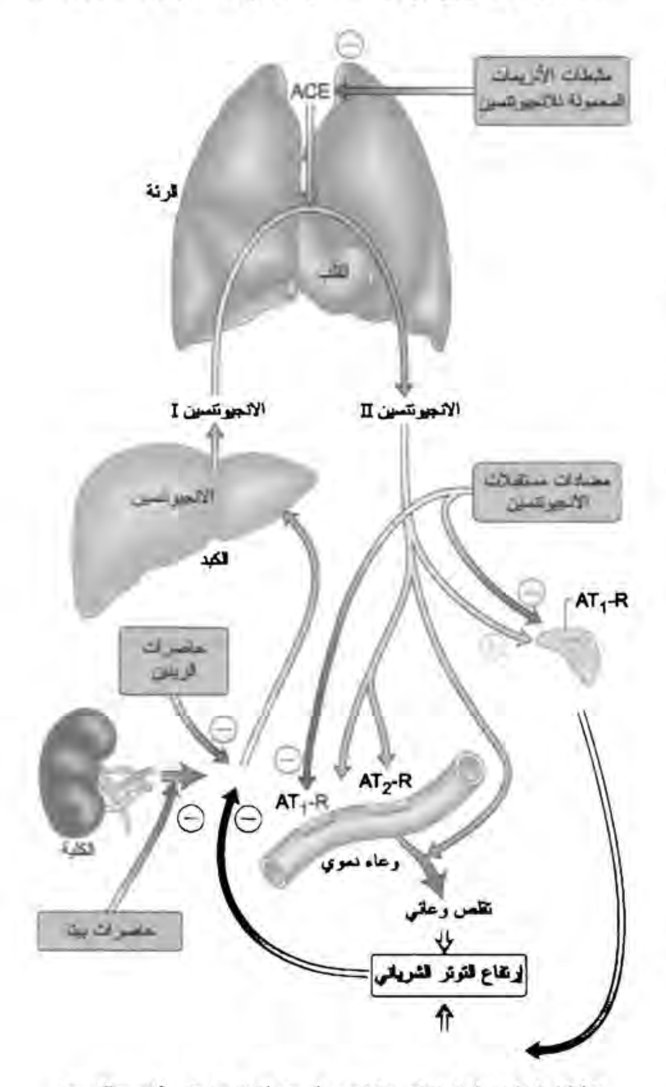
٦- ستيروئيدات معدنية خارجية أو مثبطات إنزيمات:

أ- تناول السوس (يثبط الأنزيم 11 beta-hydroxysteroiddehyrogenase-2-).

ب- سوء استعمال الستيروئيدات المعدنية وتناولها.

ثالثاً- محور الرينين - أنجيوتنسين - ألدوستيرون:

الكيمياء الحيوية وآلية العمل: يحول الأنجيوتنسينوجين



الشكل (١) الطرق المتعددة لحصار جهاز الرينين - أنجيوتنسين

- وهو غلوبولين من نوع alpha2 مصدره الكبد - في البلازما. يتم إفراز إنزيم الرينين بوساطة الكلية استجابة لنقص التروية أو الضغط فيها. يقوم الرينين بقطع جزيء الأنجيوتنسين-١ من الأنجيوتنسينوجين. إن الأنجيوتنسين-١ هو جزيء غير فعال، ويتم تحويله إلى الأنجيوتنسين-٢ الفعال بوساطة الإنزيم المحول للأنجيوتنسين ACE الموجود في الرئة وبطانة الأوعية.

يقوم الأنجيوتنسين-٢ بعملين:

١- يحرض مستقبلات AT١ الموجودة في القلب والأوعية الدموية والكلية وقشر الكظر والرئة والدماغ مؤدياً إلى حدوث التقبض الوعائي.

٢- يعمل على مستقبلات AT2 التي يعتقد أن لها علاقة بنمو الأوعية.

يمكن حصار جهاز الرينين - أنجيوتنسين في عدة نقاط بوساطة مثبطات الرينين ومثبطات الإنزيمات المحولة للأنجيوتنسين (ACEI) ومضادات مستقبلات الأنجيوتنسين-٢ (A-2RA). هذه المركّبات الدوائية مفيدة في علاج ارتفاع الضغط وقصور القلب.

رابعاً- الببتيدات والعوامل المدرة الأذينية والدماغية (ANP & BNP):

١- الببتيدات المدرة الأذينية: هي عائلة من الببتيدات تفرز من الأذينات القلبية استجابة لتمدد الأذينة. تؤثر على نحو واضح في الكلية، وتؤدي إلى زيادة طرح الصوديوم والماء وزيادة معدل الرشح الكبي GFR مؤدية إلى تخفيض الضغط الدموي وإنقاص نشاط الرينين في البلازما.

٢- **الببتيد المدر الدماغي:** موجود في البطينات الدماغية إضافة إلى الدماغ، وهو مشابه جزئياً للببتيد الأذيني.

خامساً- ارتفاع الضغط المعتمد على الرينين والأنجيوتنسين:

إن الكثير من أمراض الكلية - ثنائية أو أحادية الجانب - يرافقها ارتفاع الضغط. والمثال المدرسي الكلاسيكي عليها تضيق الشريان الكلوي، إضافة إلى الأورام المفرزة للرينين. يؤدي إفراز الرينين إلى ارتفاع الضغط عن طريق ارتفاع الأنجيوتنسين-٢.

إن مضادات مستقبلات الأنجيوتنسين-٢ (أي لوسارتان، فالسارتان، كانديسارتان، ايربرسارتان) فعالة في علاج ارتفاع الضغط وقصور القلب الاحتقاني على نحو مشابه لمثبطات الخمائر المحولة للأنجيوتنسين (ACEI). تمتاز هذه المركّبات بأن آثارها الجانبية أقل (أي لا يحدث سعال ولا ارتفاع بوتاسيوم). هناك أيضاً مثبطات الرينين (أي آليسكرين aliskiren) التي تستعمل في علاج ارتفاع الضغط مرتفع الرينين.

سادساً- اضطرابات إفراز الألدوستيرون:

١- فرط الألدوستيرون الأولي:

الفيزيولوجيا المرضية: هذه الحالة سببها زيادة إنتاج الألدوستيرون: مما يؤدي إلى حبس الصوديوم، وضياع البوتاسيوم، وارتفاع الضغط المرافق لنقص البوتاسيوم.

الأسباب: يشكل الورم الغدي الكظري (متلازمة كون) نحو ٦٠٪ من أسباب فرط الألدوستيرون الأولي، ومع ذلك فهو سبب نادر لارتفاع الضغط. وقد أدى اللجوء إلى معايرة الألدوستيرون والرينين وحساب النسبة بينهما إلى زيادة تشخيص حالات فرط الألدوستيرون الناجمة عن فرط تنسج كظر ثنائي الجانب. ويعتقد بعضهم أن هذه الحالة قد تشكل حتى ١٠٪ من أسباب ارتفاع الضغط الأساسي في حين يشكل الورم الكظري نسبة أقل بصفته سبباً لارتفاع الضغط حين استخدام هذه الطريقة في الاستقصاء.

المظاهر السريرية: المظهر الاعتيادي هو ارتفاع الضغط. كان نقص البوتاسيوم يعد (mmol/L<3.5) حجر الأساس في تشخيص هذه الحالة، ولكن يبدو الآن أن وجوده ليس ضرورياً لتأكيد التشخيص.

الأعراض القليلة غير نوعية ونادرة مثل الضعف العضلي والبوال الليلي والتكزز. وقد يكون ارتفاع الضغط شديداً، وترافقه أذية كلوية وقلبية أو شبكية.

الاستقصاءات: قد تؤثر أدوية الضغط ـ من مجموعة حاصرات بيتا إضافة إلى سبيرونولاكتون ومثبطات ACE ومضادات مستقبلات الأنجيوتنسين-٢ ـ في نشاط الرينين؛ وبالتالي في نتائج الاستقصاءات، لذلك يستحسن إيقافها إن أمكن. والنتائج المخبرية المميزة هي كما يلي:

أ- نسبة ألدوستيرون/ رينين في البلازما (ARR) هي أكثر الاستقصاءات استخداماً وارتفاع هذه النسبة بمفردها قد لا يدل على وجود فرط ألدوستيرون أولي؛ وبالتالي فإن ارتفاعها لا يؤكد التشخيص بنسبة ١٠٠٪.

ب- نقص بوتاسيوم الدم، ولكن إذا كان طبيعياً لا ينفي التشخيص.

ج- ارتفاع البوتاسيوم في البول حيث يكون مستواه أكثر من ٣٠ مل مول في اليوم على الرغم من انخفاض بوتاسيوم الدم.

د- بعد تأكيد التشخيص بوجود فرط ألدوستيرون أولي

يجب التفريق بين الغدوم وفرط التنسج بوصفه سبباً للحالة. ويُلجأ من أجل ذلك إلى إجراء التصوير المقطعي المحوسب أو الرنين المغنطيسي علماً بأن وجود غدوم صغير قد لا يظهر بهذه الطرائق.

العلاج: يعالج الغدوم الكظري بالاستئصال الجراحي الذي ينخفض الضغط بعده في ٧٠٪ من المرضى. أما المصابون بفرط تنسج قشر كظر فيعالجون بمضاد الألدوستيرون سبيرونولاكتون (١٠٠-٤٠٠ ملغ يومياً). وله بعض الآثار الجانبية: فقد يحدث غثيان أو طفح جلدي أو تثدي، وحينئذٍ يستعمل بديلاً منه مضاد مستقبلات الألدوستيرون Eplerenone. إن حاصرات أقنية الكلسيوم والأميلورايد فعالة على نحو معتدل في ضبط الضغط، ولكنها لا تصحح فرط الألدوستيرون.

٢- فرط الألدوستيرون الثانوي:

في هذه الحالة يكون ارتفاع الألدوستيرون تالياً لارتفاع الرينين: وبالتالي الأنجيوتنسين-٢ الذي يحرض المنطقة الحبيبية في قشر الكظر. من الأسباب الشائعة لهذه الحالة ارتفاع الضغط المتسارع وتضيق الشريان الكلوي. هناك أسباب يكون الضغط فيها طبيعياً، ومنها قصور القلب الاحتقاني وتشمع الكبد التي يؤدي فيها ارتفاع الألدوستيرون إلى حبس الصوديوم.

ومثبطات الأنزيم المحول ACEI (مثل الكابتوبريل أو البيرنيدوبريل) ومضادات مستقبلات الأنجيوتنسين-٢ (مثل لوسارتان، كانديسارتان) فعالة في علاج قصور القلب الاحتقاني، ويمكن إضافة السبيرونولاكتون بجرعة ٢٥ملغ يومياً لعلاج الحالتين. هذه الوسائل العلاجية تحسن من الأعراض وتطيل معدل البقيا في قصور القلب.

٣- متلازمة ازدياد الستيروئيد المعدني الكاذب syndrome of apparent mineralocorticoid excess:

تؤدي هذه الحالة إلى متلازمة سريرية مشابهة لفرط الألدوستيرون البدئي مع انخفاض في مستويات الألدوستيرون والرينين. تنجم هذه المتلازمة عن نقص نشاط الأنزيم 11β-hydroxysteroid dehydrogenase (type2) (11β-HSD2) الذي يمنع تحول الكورتيزول (الذي له خاصية الستيروئيد المعدني) إلى الكورتيزون (الذي ليس له هذه الخاصية) داخل الكلية وبالتالي حدوث حبس للصوديوم وارتفاع الضغط. هذه المتلازمة نادرة، لكن تعاطي السوس يؤدي إلى حالة مشابهة بسبب تأثيره المثبط للأنزيم 11β-HSD2.

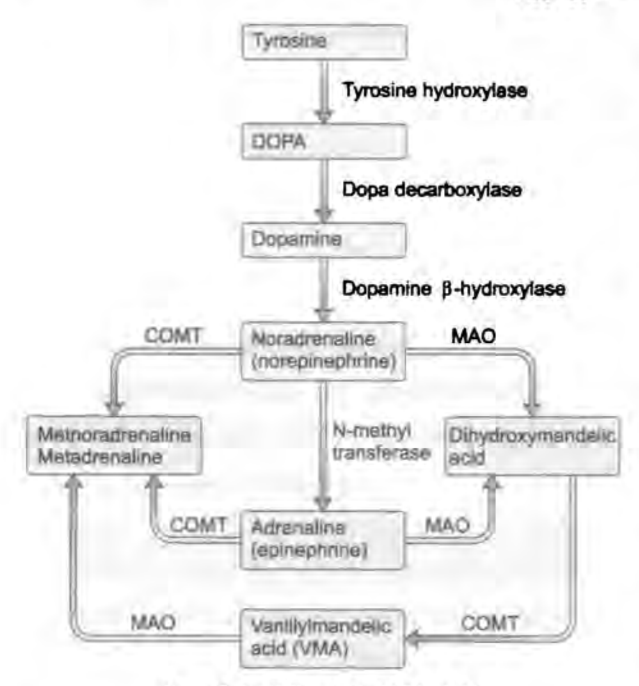
٤- نقص الألدوستيرونية:

هذه الحالة نادرة جداً باستثناء حدوثها في سياق قصور قشر الكظر الأولي (داء أديسون). من أسبابها الأخرى نقص الألدوستيرونية بنقص الرينين واضطراب تصنيع الألدوستيرون، والأدوية (مثل ACEI والهيبارين).

سابعاً- لب الكظر adrenal medulla:

ينتج لب الكظر معظم الكاتيكولامينات، بما فيها الأدرينالين (الإيبينفرين) والنور أدرينالين (نورابينفرين) إلا أن الجهاز العصبي الودي ينتج على نحو أساسي النور أدرينالين.

ومع أن تسريب الكاتيكولامينات يؤدي إلى ارتفاع الضغط، إن شأنها قليل في تنظيم ضغط الدم في الأشخاص الطبيعيين.



الشكل (٢) استقلاب الكاتيكولامينات

ورم القواتم phaeochromocytoma: هي أورام مفرزة للكاتيكولامينات تصيب لب الكظر والجهاز العصبي الودي وهي نادرة جداً (أقل من ١/ ١٠٠٠ من حالات ارتفاع الضغط). يحدث ٩٠٪ منها في لب الكظر: والباقي في الجهاز العصبي الودي، ويحدث بعضها في سياق (المتلازمة الغدية الورمية المتعددة) MEN2.

هذه الأورام تفرز نورأدرينالين وأدرينالين. غالباً ما تحدث الأشكال العائلية من ورم القواتم - والمرافقة لمتلازمة الأورام الغدية المتعددة - على شكل فرط تنسج لب الكظر ثنائي الجانب.

التشريح المرضي: تكون ٢٥٪ من أورام القواتم متعددة، وتكون ١٠٪ منها خبيثة: وهذه الأخيرة هي أكثر شيوعاً في الأورام خارج الكظرية.

المظاهر السريرية: قد تكون مستمرة أو نوبية متقطعة.

١- الأعراض:

● القلق ونوب الذعر والخفقان والرجفان والتعرق والصداع والتوهج والغثيان والقياء ونقص الوزن والإمساك أو الإسهال وظاهرة رينو والألم الصدري والبوال والبوال الليلي.

٢- العلامات:

● ارتفاع الضغط وتسرع القلب، واضطراب النظم وتباطؤ القلب أحياناً، وهبوط الضغط الانتصابي والتوهج أو الشحوب، والبيلة السكرية والترفع الحروري.

● علامات مضاعفات ارتفاع الضغط.

التشخيص:

● معايرة الكاتيكولامينات ومستقلباتها في البول. إن الميتانفرينات vanillylmandelic acid (VMA) هي أكثرها حساسية ونوعية في التشخيص، وينفى وجود ورم القواتم إذا كانت مستوياتها في بول ٢٤ ساعة - ولثلاث مرات - طبيعية. ويجب الانتباه إلى أن الكثير من الأدوية وتناول الفانيلا قد يؤثر في نتائج هذه التحاليل.

● ارتفاع الكاتيكولامينات في البلازما.

● ارتفاع الكروموغرانين chromogranin A في البلازما.

● اختبار التثبيط بالكلونيدين.

● التصوير المقطعي المحوسب CT scan.

● التصوير بالرنين المغنطيسي MRI.

● التخطيط الومضاني بوساطة 131I MIBG الذي يتم قبطه نوعياً من قبل الأنسجة ذات النشاط الودي، وهو إيجابي في ٩٠٪ من الحالات، ومفيد في تشخيص الحالات خارج الكظرية.

العلاج: الاستئصال الجراحي إن أمكن. ومعدل الحياة بعد الجراحة لمدة خمس سنوات ٩٥٪ في الأورام غير الخبيثة. والتحضير الدوائي قبل الجراحة وبعدها ضروري جداً، ويتضمن حصار مستقبلات ألفا وبيتا بوساطة فينوكسي بنزامين بجرعة ٢٠-٨٠ملغ يومياً في جرعات مقسمة، ثم البروبرانولول (١٢٠-٢٤٠ملغ)، إضافة إلى نقل دم كامل لتمديد حجم البلازما المتقلصة. يجب الانتباه إلى البدء بحاصرات ألفا قبل حاصرات بيتا لتجنب حدوث ارتفاع ضغط ارتكاسي. ويجب أن يقوم بالجراحة جراح متميز في علاج هذا النوع من الأورام مع مخدر خبير، كما يجب توافر دواء صوديوم نيتروبروسيد في أثناء الجراحة لاستعماله إذا حدث ارتفاع ضغط مفاجئ.

وحين عدم إمكان استئصال الورم يمكن استعمال حاصرات ألفا وبيتا على المدى الطويل.

يجب إبقاء المرضى بعد الجراحة تحت المراقبة: إذ إن ١٠٪ من الحالات يمكن أن تنكس، وتحتاج إلى استئصال جراحي آخر. ويجب معايرة الكاتيكولامينات دورياً وعلى الأقل مرة كل سنة.

أمراض الخصيتين والجهاز التناسلي الذكري

سعد صقال

ينظم الجهاز التناسلي الذكري تميز الجنس ومظاهر الذكورة، والتغيرات الهرمونية التي ترافق البلوغ، وتكوين النطاف والإخصاب. تفرز خلايا ليديغ Leydig's cells التستوستيرون، وتنتج الخلايا الجنسية - المغذاة بخلايا سرتولي بعد الانقسام والتميز- النطاف وذلك بتأثير الموجهات (الحاثات) النخامية: الجرابية والملوتنة FSH/LH. في أثناء الحياة الجنينية يحرض التستوستيرون testosterone والديهيدروتستوسترون (DHT) dihydrotestosterone قناة وولف وذكورة الأعضاء التناسلية. وفي أثناء البلوغ يحرض التستوستيرون نمو الجسم، والمظاهر الجنسية الثانوية، وفي الكهول ينشط الرغبة الجنسية (الشبق libido) وتكوين النطاف والوظيفة الجنسية الطبيعية.

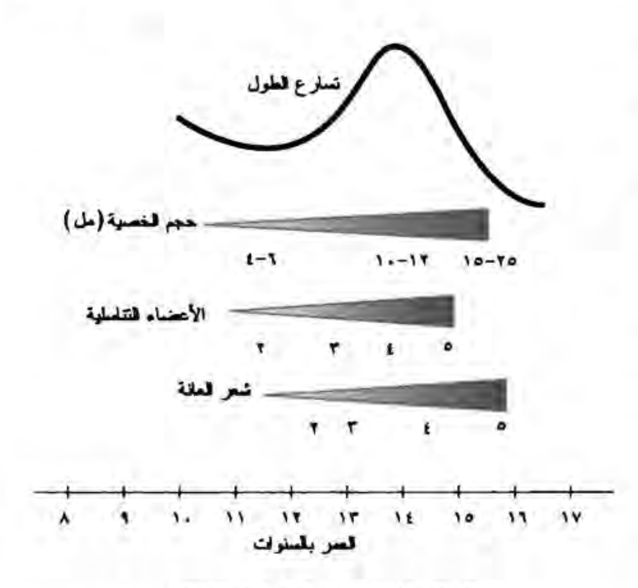
تشريح الخصيتين والتطور الجنيني:

تتطور الخصية الجنينية من الغدة التناسلية البدئية (غير المتميزة) بسلسلة وراثية يبدؤها الجين الجنسي على الكروموزوم Y (SRY: sex- related Y) الذي يحرض تميز خلايا سرتولي المحيطة بالخلايا الجنسية البدئية. أما خلايا ليديغ الجنينية فتفرز التستوستيرون الذي يدعم نمو وتطور عناصر قناة وولف إلى البربخ والأسهر، والحويصلات المنوية. ينقلب التستوستيرون إلى DHT الذي ينمي الموثة والأعضاء الجنسية الظاهرة: القضيب والإحليل، والصفن. أما نزول الخصية ضمن القناة المغبنية فتنظمه خلايا ليديغ بإفراز عامل نظير الإنسولين ٣ (INSL3) الذي يؤثر عن طريق مستقبل خاص، أما خلايا سرتولي فتفرز المادة الناهية لتكون عناصر مولر كالبوقين والرحم MIS (mullerian inhibiting substance)، والقسم الأعلى من المهبل.

البلوغ الطبيعي:

يتضمن مصطلح البلوغ نضوج الجملة التناسلية والمظاهر الجنسية الثانوية، ويتضمن أيضاً استجابة عدد من الغدد الهرمونية كالكظر وهرمون النمو استجابة منظمة.

فبداية تطور المظاهر الجنسية الثانوية تنشأ من ظاهرة "البلوغ الكظري" بين ٦-٨ سنوات من العمر حين يبدأ الكظر بإفراز الإندروجينات من الطبقة الشبكية zona reticularis التي تعد مصدراً أساسياً لإفراز DHEA (ديهيدروايبيندروستيرون)، ثم يأتي التطور الأكبر والأسرع



الشكل (١) تغيرات البلوغ في الذكور
تقسم عناصر النضوج الحنسي في الأعضاء التناسلية وشعر العانة إلى ٥ مراحل

بتفعيل المحور الوطائي- النخامي وإفراز الهرمون المطلق للحاثات النخامية gonadotropin- releasing (GnRH) hormone من الوطاء بآليات ما تزال غامضة إلى حد ما ولكن القرائن الحديثة تشير إلى اشتراك GPR54 واللبتين في ذلك.

تتميز المراحل الأولى للبلوغ بازدياد FSH ،LH ليلاً، ويظهر زيادة حجم الخصيتين نتيجة ازدياد حجم الأنابيب المنوية، ومن ثم يؤدي ازدياد التستوستيرون إلى عمق الصوت وزيادة العضلات، كما أن انقلابه إلى DHT يؤدي إلى نمو الأعضاء التناسلية الظاهرة وشعر العانة، والموثة، وشعر الوجه، ويظهر ذلك كله عندما يكون حجم الخصيتين تقريباً ١٠-١٢مل. أما هرمون النمو فيتحرض جزئياً بازدياد الهرمونات التناسلية، ويزيد العامل نظير الإنسولين الأول insulin-like growth factor (IGF_1) الذي يدعم نمو طول العظام، ومع تزايد الهرمونات التناسلية ولاسيما الإستراديول أخيراً يغلق مشاش العظام فيتوقف نمو العظام طولاً.

تنظيم وظيفة الخصية، والمحور الوطائي النخامي الخصوي في الرجل:

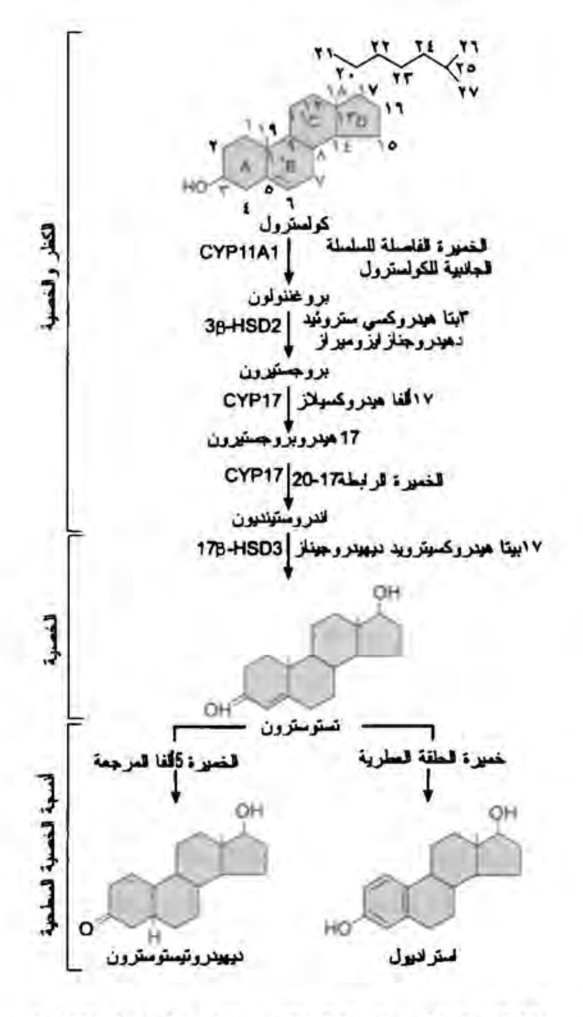
ينظم الهرمون المطلق الوطائي GnRH إنتاج الحاثات

النخامية (FSH/LH) من النخامى، وهو يتحرر بنبضات مميزة كل ساعتين تقريباً، مما يؤدي إلى نبضات مماثلة في الحاثات النخامية. وتؤدي هذه النبضات إلى تغيرات مستوى التستوستيرون والحاثة اللوتينية في الشخص نفسه. يؤثر LH في خلايا ليديغ لتكوين التستوستيرون الذي يؤدي إلى تلقيم راجع سلبي negative feedback على إفراز الوطاء والنخامى. أما الحاثة الجرابية FSH فتنظم تكوين المني في خلايا سرتولي التي تفرز الإنهيبين ب inhibin B الذي يؤدي إلى تلقيم راجع سلبي على إفراز الحاثة الجرابية FSH في النخامى.

الشكل (٢) تنظيم وظيفة الخصية

خلية ليديغ: تكوين الهرمونات الذكرية (الإندروجينات): ترتبط الحاثة اللوتينية بمستقبلها ليفعل البروتين المنظم للستروئيد steroid acute regulatory protein (STAR) مع إنزيمات متعلقة بتكوين الستروئيدات الذكرية. هناك بعض الحالات التي يلاحظ فيها طفرة في مستقبل الحاثة اللوتينية تؤدي إلى عدم تكون خلية ليديغ أو نقص تنسجها، مما يبين أهمية هذا المسار الاستقلابي في تكون وظيفة خلية ليديغ.

نقل التستوستيرون واستقلابه: يتكون ٩٥٪ من التستوستيرون في الذكور في الخصية. وأما تحول الأندروستينديون androstenedione في المحيط أو تكون بعض التستوستيرون في الكظر فلا يزيد على ٠,٥ ملغ/باليوم. وبالمقابل ينجم معظم الديهيدروتستوستيرون عن تحول التستوستيرون في المحيط ما عدا قسم ضئيل جداً يفرز مباشرة من الخصية. ومعظم الإستراديول المكون يومياً في



الشكل (٣) تكوين (تخليق) الهرمونات الذكرية واستقلابها

الرجال مشتق من إضافة الحلقة العطرية في المحيط للتستوسترون والأندروستينديون.

يرتبط التستوستيرون في الدوران ببروتينين الغلوبولين الرابط للهرمونات التناسلية sex hormone- binding (SHBG) globulin والألبومين، ويبقى قسم ضئيل حراً ٠,٥-٣٪ فقط. وهذا القسم الحر هو الفعال حيوياً كما تدل المعلومات الحالية. ينقص SHBG بتأثير الهرمونات الذكرية والبدانة والإنسولين وفي المتلازمة الكلائية، وبالعكس فهو يزداد بتأثير الهرمونات المؤنثة وفرط نشاط الدرق وحالات الالتهاب المزمن والعمر.

يستقلب التستوستيرون في الكبد، وبعضه في الأنسجة المحيطية ولاسيما الموثة والجلد. في الكبد تقوم الإنزيمات المرجعة بتحويله إلى أندروستيرون وايتيوكولانولون وديهيدروتستوستيرون، و٣ ألفا أندروستيرين دايول، وترتبط هذه المركبات بعدها بحمض الغلوكورونيك أو حمض الكبريت لإطراحها في الكلية.

آلية عمل الهرمونات الذكرية:

يشبه مستقبل الهرمونات الذكرية مستقبلات الستروئيدات الأخرى، ويتوضع برنامجه على جين في الذراع الطويلة لكروموزوم X، وعندما يرتبط الهرمون بالمستقبل ينتقل إلى النواة ليلتصق بالـ DNA أو عناصر مكونة للبروتينات.

الأنابيب المنوية وتكوين النطاف: الأنابيب المنوية أنابيب مغلقة ملتوية تنتهي بسرة الخصية بشبكة من الأنابيب الأوسع التي تنتهي في البربخ، وتكون ثلثي حجم الخصية. تتكون جدرانها من خلايا سرتولي المقابلة لخلايا عضلانية myoid cell حول الأنابيب، وهناك مواصل محكمة tight junctions بين خلايا سرتولي تشكل حاجزاً بين الخصية والدم.



الشكل (٤) آلية عمل الهرمونات الذكرية

تشكل الخلايا الجنسية معظم ظهارة الأنبوب المنوي (٦٠٪) انغماساً وثيقاً بالامتدادات السيتوبلازمية لخلايا سرتولي التي تقوم بوظيفة "الخلية المغذية". تتطور الخلايا الجنسية خلال مراحل مميزة من انقسامات متعددة، ثم تتحرر من خلايا سرتولي كنطفة ناضجة وتستغرق هذه المرحلة بكاملها ٧٤ يوماً تقريباً. وتنقل النطاف إلى القنوات الجامعة المحيطة بالأنابيب بوساطة الحركات شبه الحوية للخلايا العضلانية، وتقضي النطاف ٢١ يوماً إضافية في البربخ حيث تزداد نضجاً وقدرة، وتنتج الخصية ما يقارب ١٠٠ مليون نطفة يومياً.

هناك بعض الطفرات التي تحصل عفوياً في جين FSH ومستقبله تدل على أهمية هذه الحاثة ومستقبلها في وظيفة تكوين النطاف، والرجال المصابون بهذه الطفرات تظهر لديهم درجات متباينة من اضطراب تكوين النطاف لإصابة وظيفة خلايا سرتولي. وعند تخرب خلايا سرتولي (بالأشعة مثلاً) ينقص إفراز الإنهيبين ب (inhibin B) فيزداد إفراز FSH على نحو انتقائي.

العقم في الرجل: ازدادت احتمالات معالجة العقم في الذكور في السنوات الأخيرة، فقصور الخصيتين الثانوي سهل المعالجة بالهرمون المطلق الوطائي GnRH بشكل نبضات أو بالحاثات النخامية. وأدت الطرق المخبرية إلى احتمالات نجاح العلاج في القصور الأولي أو أمراض انتقال النطاف، ويعتمد اختيار العلاج على درجة تركيز النطاف وحركتها.

وهكذا يعالج الذكر الذي ينقص فيه عدد النطاف نقصاً قليلاً مع حركة عادية أو مقبولة بالإلقاح ضمن الرحم intrauterine insemination مباشرة وحده أو مع معالجة المرأة بالكلوميفين أو الحاثات النخامية، وإن لم ينجح ذلك يجرى الإخصاب في الأنبوب in-vitro fertilization (IVF) أو حقن النطاف في السيتوبلازما intracytoplasmic sperm injection (ICSI)، أما المصابون بنقص شديد (عدد النطاف أقل من ١٠مليون أو الحركة أقل من ١٠٪) فيجرى لهم الزرع والـ ICSI؛ أو التبرع بالنطاف في البلاد التي تسمح تشريعاتها بذلك.

تقييم وظيفة الجهاز التناسلي الذكري سريرياً ومخبرياً: القصة والفحص السريري:

تشمل القصة مراحل التطور المعتادة كالبلوغ وطفرة النمو وما يعود تأثيره إلى الهرمونات الذكرية: كالانتصاب الصباحي وتكرار الأفكار الجنسية أو شدتها؛ والاستمناء؛ أو الجماع؛ ونقص الشهوة وتواتر الجماع في الرجال، ولو أن الشباب قد يحتفظون بالقدرة على الانتصاب أكثر عند الإثارة بالنظر، وعموماً تنقص الطاقة الحيوية والقدرة على أداء الأعمال العضلية ويضطرب النوم والمزاج وتزداد سرعة الانفعال بسبب تغير وظائف لوطاء.

ويتناول الفحص الفيزيائي المظاهر الجنسية الثانوية كنمو الشعر ونمو الثدي وحجم الخصيتين والموثة ونسبة الطول والجسم، ونسبة الطول في القصور الجنسي هي ازدياد الباع (طول الذراعين) ٢سم عن طول الجسم مما يوحي بأن نقص الهرمونات الذكرية حصل قبل انغلاق المشاش والبلوغ. ولا يظهر نقص نمو الشعر في الوجه والإبط والصدر والعانة إلا في الحالات الشديدة ولاسيما إن طالت. ويقاس حجم الخصية بمقياس "بريدر" للخصية، وطولها عادة ٣,٥-٥,٥ مما يعادل ١٢-٢٥مل حجماً، ولا يتأثر ذلك عادة بتقدم العمر ولو أن قوامها قد ينقص قليلاً. ويُبحث عن دوالي الخصية والمريض واقف، وتُرى عادة في الطرف الأيسر لانصباب الأوردة المنوية في الوريد الكلوي الأيسر. وتُرى الخصية ضامرة في متلازمة كلاينفلتر بحجم يقل عن ١-٢مل، وكذلك في نقص حاثات النخامى يكون حجم الخصيتين مشعراً جيداً لدرجة القصور واحتمال الاستجابة للعلاج. وتنقص كتلة وكثافة العظم والعضلات.

قياس المنبهات (الحاثات) النخامية والإنهيبين: تقاس الحاثة الجرابية واللوتينية (FSH, LH) بإحدى الطرق الحساسة منها: طريقة القياس المناعي الإشعاعي immunoradiometric وطريقة اللمعان الكيميائي chemiluminescence.

عندما ينقص التستوستيرون في الرجال يميز عيار LH بين القصور الأولي (LH مرتفع) والقصور الثانوي (LH منخفض أو طبيعي على نحو غير موافق). ولما كانت نبضات LH تتغير كل ساعة إلى ثلاث ساعات على نحو طبيعي: فمن المفضل أن يُجمع عدد من النماذج للفحص عند عدم وضوح التشخيص. أما FSH فعمره في الدم أطول ولذا لا تتغير مقاديره بسرعة ويدل ازدياده على تخرب الأنابيب المنوية الذي يترافق ونقص مستوى الإنهيبين ب Inhibin B المفرز من خلايا سرتولي والذي يقاس بطريقة مناعية.

اختبار التحريض بالهرمون المطلق الوطائي (GnRH): يفحص LH وFSH في البداية ثم بعد ٣٠ دقيقة و٦٠ دقيقة من حقن ١٠٠ميكروغرام من GnRH وريدياً. وتعد الاستجابة مقبولة إن تضاعف مستوى LH، أو ازداد FSH ٥٠٪، وفي مرحلة ما قبل البلوغ أو القصور الشديد لا يستجيب الجسم بجرعة واحدة ويحتاج إلى التهيئة والتحريض المديد.

عيار التستوستيرون:

عيار التستوستيرون يقصد به عيار كل مكوناته: الحر والمرتبط، وهو عادة أخفض في المساء وفي الأمراض الحادة، ويراوح في الشباب الأصحاء بين ٣٠٠-١٠٠٠نانو غرام/دل.

اختبار التحريض بموجهات الأقناد المشيمائية HCG: تحقن حقنة واحدة ١٥٠٠-٤٠٠٠ وحدة من HCG بالعضل ويقاس التستوستيرون عند البداية، وبعد ٢٤ و٤٨ و٧٢ و١٢٠ ساعة من الحقنة. والاستجابة المقبولة هي تضاعف مستوى التستوستيرون في الرجال. أما في الصبيان قبل البلوغ فيعد ازدياد التستوستيرون فوق ١٥٠نانوغرام/دل دليلاً على وجود النسيج الخصوي، ويدل عدم الاستجابة على غياب الخصية أو تأذي وظيفة خلية ليديغ. وكذلك يمكن استعمال قياس MIS الذي يفرز من خلايا سرتولي لبيان وجود الخصيتين أو غيابهما في الأطفال المصابين بالخصية الهاجرة.

تحليل السائل المنوي: يعد أهم تحليل لتقييم العقم عند الذكر. يجمع النموذج بالتحريض الذاتي بعد فترة انقطاع عن الجماع ٢-٣ أيام. وينبغي فحص السائل خلال ٣٠-٦٠ دقيقة من الجمع على الأكثر. يراوح حجم السائل الطبيعي بين ٢ و٦ مل ويحوي أكثر من ٢٠ مليون نطفة/مل: مع حركة طبيعية في أكثر من ٥٠٪ منها وأشكال طبيعية أيضاً في أكثر من ٧٥٪ منها. ومع ذلك يكون بعض الرجال مخصبين مع نقص العدد، وهناك عدد من الاختبارات لوظائف النطاف التي تقوم بها بعض المختبرات المختصة ولو أن هذه الاختبارات لا تضيف الكثير إلى احتمالات المعالجة.

خزعة الخصية: تفيد في تقصي بعض المرضى المصابين بنقص النطاف أو غيابها في التشخيص وتحديد احتمالات العلاج. وتكون باستعمال رشافة إبرة رفيعة بتخدير موضعي وإرسال الرشافة إلى التحليل الخلوي. كما يمكن القيام بأخذ خزعة مفتوحة بتخدير موضعي أو عام عندما يحتاج إلى نسيج أكبر. وحين تكون الخزعة طبيعية في رجل غابت النطاف من سائله المنوي مع مستوى FSH طبيعي فإن ذلك يدل على انسداد القناة المنوية التي يمكن إصلاحها جراحياً. وكذلك تستعمل الخزعة لارتشاف النطاف وتهيئتها للحقن

ضمن البويضة ICSI، أو لتصنيف بعض الأمراض كنقص تكوين النطاف أو توقف نمو الخلايا الجنسية المنتشة (عادة عند مستوى الخلية البدئية)، أو متلازمة خلايا سرتولي فقط (غياب الخلايا التناسلية) أو تنكس الأنابيب (تصلب الأنابيب مع غياب العناصر الخلوية).

أمراض البلوغ:

١- البلوغ المبكر:

يُسمى البلوغ مبكراً عند الصبيان عندما يحدث قبل سن التاسعة. يعني التَبكُّر المماثلُ للجنْس البلوغ المبكر المتوافق مع الشكل الجنسي الظاهري، ويشمل تطور شعر الوجه والقضيب، وقد يكون ذلك ناجماً عن تأثير المنبهات النخامية (الحاثات) أو مستقلاً عنها بسبب ازدياد الهرمونات الذكرية من مصدر آخر. أما التَبكُّر المُغاير للجنْس فيعني البلوغ المبكر مع ظهور علامات تأثير الإستروجين في الصبيان كنمو الثدي.

أ- البلوغ المبكر المعتمد على المنبهات النخامية: يسمى البلوغ المبكر المركزي، وهو أقل حدوثاً في الصبيان من البنات. ويحصل بسبب آفة عصبية مركزية مثل الورم العابي hamartoma المهادي، ويجري عادة تصوير الرأس بالمرنان لنفي وجود كتلة أو خمج أو آفة التهابية.

ب- البلوغ المبكر المستقل عن المنبهات النخامية: تزداد الهرمونات الذكرية من مصدر آخر غير النخامى وتنقص الحاثات النخامية وينجم هذا عن **مجموعة من الأمراض:** متلازمة فرط الكظر الولادي، وأورام الخصية والكظر والمبيض المنتجة للهرمونات الجنسية، واستعمال الهرمونات النخامية الخارجي.

جـ- البلوغ المبكر العائلي المنحصر بالذكور: يورث على نحو سائد ناجم عن طفرة تؤدي إلى تفعيل إفراز التستوستيرون، فتبدو مظاهر الذكورة المبكرة في الصبيان ويتسارع النمو في أوائل الطفولة مع تسارع العمر العظمي الذي يتلوه انغلاق المشاش الباكر ونقص الطول النهائي. وتستعمل للعلاج مثبطات تكوين التستوستيرون (كتوكونازول)، وحاصرات مستقبل الهرمونات الذكرية (فلوتاميد flutamide) وحاصرات الأروماتاز (أناسترازول anastrazole).

د- متلازمة ماكيون- أُلبرايت McCune- Albright: مرض سببه طفرة صبغية جسدية تؤدي إلى تحريض تكوين التستوستيرون وتثبيط LH والبلوغ المبكر. المعالجة شبيهة بمعالجة المتلازمة السابقة.

هـ- البلوغ المبكر المغاير للجنس: ينمو الثديان في الصبيان بسبب ازدياد إنزيم الأروماتاز العائلي، أو بسبب أورام مفرزة للإستروجين في الكظر، أو ورم خلايا سرتولي، أو تدخين الماريهوانا، أو استعمال الهرمونات الجنسية الخارجي.

مقاربة مريض البلوغ المبكر: بعد التأكد من علامات البلوغ يقاس مستوى FSH، LH والتستوستيرون، فإن كانت مرتفعة يُبحث بالاستجواب والفحص السريري عن آفة عصبية مركزية؛ مع الاستعانة بتصوير الدماغ بالمرنان، فإن لم يثبت شيئ فهو بلوغ مبكر مجهول السبب idiopathic. أما إن كان التستوستيرون مرتفعاً وLH منخفضاً فالبلوغ المبكر مستقل عن المنبهات، وهنا يجب البحث عن وجود ورم كظري ويفيد حينئذ التصوير المقطعي المحوسب CT للكظرين، كما يجب فحص الخصيتين بالأمواج فوق الصوتية لنفي وجود ورم خلايا ليديغ.

علاج البلوغ المبكر: يعالج السبب حين يعرف (آفة الجملة العصبية المركزية أو ورم الخصية)، أما في الحالات مجهولة السبب فيستعمل GnRH مديد التأثير لتثبيط المنبهات وإنقاص التستوستيرون وإيقاف تغيرات البلوغ المبكر وإيقاف تسارع نمو العظم، ومنع انغلاق المشاش المبكر من دون حصول ترقق العظام. وتفيد المعالجة في الوصول إلى الطول الأنسب إن ابتدأ العلاج قبل عمر السنة السادسة، ويعود البلوغ إلى الظهور بعد إيقاف العلاج، وفي كل الأحوال يجب شرح طريقة العلاج للأهل.

أما الأطفال الذين يكون لديهم بلوغ مبكر مستقل عن المنبهات فتستعمل مثبطات الهرمونات الذكرية مثل كتوكونازول، وكذلك فإن العلاج الطويل الأمد بالسبيرونولاكتون (مضاد للاندروجين) والتستولاكتون (ناهٍ للأروماتاز) والكتوكونازول قد أدى إلى النمو الطبيعي للطول والعظم.

٢- تأخر البلوغ:

يعد البلوغ متأخراً في الصبيان إن لم يحدث حتى سن الرابعة عشرة، وهو أكثر انتشاراً في الصبيان من البنات. وهناك **أربعة أنواع:**

أ- تأخر النمو والبلوغ البنيوي (٦٠٪ من الحالات).

ب- قصور حاثات النخامى الناجم عن مرض جهازي أو سوء تغذية (٢٠٪ من الحالات).

ج- قصور حاثات النخامى الناجم عن آفات وراثية أو مكتسبة في المنطقة الوطائية النخامية (١٠٪ من الحالات).

د- قصور الأقناد البدئي مع فرط الحاثات النخامية (١٥٪ من الحالات).

هـ- مقاومة الهرمونات المذكرة.

أسباب البلوغ الباكر أو المتأخر في الصبيان

١- البلوغ المبكر:

أ- ناجم عن الموجهات (الحاثات) النخامية:

(١)- أولي.

(٢)- همارتوما مهادية أو آفة مشابهة.

(٣)- ورم عصبي مركزي أو التهاب.

ب- مستقل عن الموجهات النخامية:

(١)- فرط تصنيع الكظر الولادي.

(٢)- ورم مفرز للموجهات المشيمية.

(٣)- متلازمة ماكيون - البرايت.

(٤)- طفرة مفعلة لمستقبل الموجهة (الحاثة) اللوتئينية.

(٥)- استعمال الهرمونات المذكرة.

٢- تأخر البلوغ:

أ- تأخر النمو والبلوغ البنيوي.

ب - أمراض جهازية:

(١)- مرض مزمن.

(٢)- سوء التغذية.

(٣)- القهم العصبي.

ج- أورام الجملة العصبية المركزية وعلاجها (الأشعة والجراحة).

د- فشل البلوغ من آفات مهادية - نخامية. (نقص الموجهات).

(١)- أمراض ولادية:

- متلازمات مهادية (بريدر- ويللي).
- نقص الموجهة النخامية التناسلية الأولي.
- متلازمة كالمان.
- طفرات مستقبل محررة الموجهة النخامية التناسلية.
- نقص تصنع الكظر الولادي.
- طفرة PROP ۱ وطفرات أخرى تؤثر على نمو النخامى أو وظيفتها.

(٢)- أمراض مكتسبة:

- أورام النخامى.
- فرط البرولاكتين.
- الأسباب الأولية القندية لفشل البلوغ (مع ارتفاع الموجهات).
  - متلازمة كلاينفلتر.
  - عدم هجرة الخصيتين.
  - التهاب الخصية.
  - العلاج الكيميائي أو الأشعة.

هـ- مقاومة الهرمونات المذكرة.

الجدول (١) أسباب البلوغ الباكر أو المتأخر في الصبيان

ويلاحظ أن قصور حاثات النخامى الوظيفي أكثر حدوثاً في البنات، كما يبدو أن الحالات الدائمة من القصور التناسلي تحدث عامة في ٢٥٪ من الصبيان مع تأخر البلوغ.

مقاربة المريض بتأخر البلوغ: ينبغي التدقيق في كل قصة لمرض جهازي، واضطراب الشهية، والتمرين المفرط، والمشاكل الاجتماعية، والنفسية، أو نماذج نمو غير طبيعية. وهؤلاء الصبيان يكون لديهم عدم نضج اجتماعي أو عاطفي مقارنة بأقرانهم مما قد يسبب لهم القلق.

يشمل الفحص الفيزيائي فحص الطول والباع (طول الذراعين) والوزن والساحة البصرية، والمظاهر الجنسية الثانوية كنمو الشعر وحجم الخصيتين وحجم القضيب واحمرار الصفن أو رقته. وحين يكون حجم الخصية أكثر من ٢,٥سم فذلك يعني أن الطفل ابتدأ في البلوغ، والعنصر الأساسي هو تشخيص التأخر البنيوي الذي يمكن تطوره طبيعياً فيما بعد. من مظاهر التأخر البنيوي وجود قصة عائلية، أو تأخر العمر العظمي وقصر القامة.

أمراض المحور التناسلي الذكري في الكهول:

قصور الأقناد مع نقص المنبهات النخامية:

لما كانت FSH، LH تقوم بعملها بصفة هرمونات مغذية ومنمية للخصية فإن كل اضطراب فيها يؤدي إلى قصور ثانوي يتميز بنقص التستوستيرون مع نقص FSH، LH. وفي الحالات الشديدة لا يحصل البلوغ وتبقى الطفولة الجنسية، ويشاهد أحياناً الإحليل التحتي أو عدم نزول الخصيتين. وأما الحالات الجزئية من نقص الحاثات فيحدث فيها تأخر التطور الجنسي أو توقفه.

يقسم قصور الحاثات النخامية إلى ولادي ومكتسب. تشمل الأمراض الولادية نقص الهرمون المطلق الوطائي GnRH، وأما المكتسبة فهي أكثر شيوعاً وتنجم عن آفات السرج التركي الورمية أو الارتشاحية في الوطاء النخامي.

١- الأمراض الولادية المترافقة ونقص المنبهات النخامية:

معظمها مجهولة السبب، ومنها قصور الأقناد العائلي مع نقص المنبهات الذي ينتقل على الصبغي X، وتحدث لدى بعضهم أيضاً طفرات في جينات تنتقل بعد ذلك وراثياً .

متلازمة "كالمان" .Kallmann syn تنتقل بالصبغي X وتنجم عن طفرة في الجين Kal1 الذي يرمز encode اصطناع الـ "أنوسمين" anosmin (الشمين) وهو البروتين المسؤول عن هجرة عصبونات البصلة الشمية وعصبونات GnRH، ولذا يكون هؤلاء الأشخاص مصابين بنقص GnRH ونقص الشم أو انعدامه مع آفات كلوية وعصبية. ويمكن إعادة إفراز المنبهات والإخصاب بحقن GnRH بشكل نبضي أو بتعويض الحاثات .

وهناك طفرات في الجين FGFR1 تسبب نوعاً من قصور الأقناد ينقل بشكل سائد جسدي مع نقص الحاثات، ويشبه تناذر كالمان من الناحية السريرية.

٢- أمراض نقص المنبهات المكتسب:

أ- المرض الشديد: الكرب وسوء التغذية والتمارين الشاقة هي أسباب عكوسة لنقص المنبهات، وقد وصفت جيداً في النساء، أما الرجال فلديهم مظاهر مشابهة ولكنها أقل حدة، فمعظم الرياضيين الذكور لديهم حاثات وهرمونات جنسية طبيعية بالرغم من نقص الشحوم في الجسم وشدة التمرين.

ينقص مستوى التستوستيرون في أول المرض الحاد ويزداد حين النقاهة مترافقاً وشدة المرض، وقد تعود الآلية إلى تأثير السيتوكينات أو الغلوكوكورتيكوئيدات. وترافق الكرب والتوتر أعراض التعب والآلام العضلية واضطراب الوزن والحرارة والنوم والمزاج ونقص الرغبة الجنسية الناجمة عن اضطراب وظيفة الوطاء وفرط البرولاكتين في ٤٠-٧٠٪من الحالات، وإذا غلبت مظاهر الألم المزمن مع وجود نقص التستوستيرون أدى ذلك إلى متلازمة الالتهاب الليفي العضلي fibromyalgia التي تشخص بنقاط الضغط الوصفية في أكثر الحالات.

ينقص التستوستيرون في الأمراض المزمنة كمرض نقص المناعة المكتسب بالفيروس HIV، وقصور الكلية المزمن وقصور الرئة المزمن والسرطان وتناول الستروئيدات العلاجي. ويترافق ذلك عادة وضمور العضلات والدنف، وسوء نوعية الحياة، وسوء إنذار المرض، وهناك اهتمام كبير حالياً لمحاولة عكس آثار نقص الهرمونات المذكرة وضمور العضلات المرافق للمرض المزمن .

يترافق استعمال المورفينات لتخفيف الألم في السرطان ونقص التستوستيرون وLH حسب الجرعة المتناولة، ويبدو أن المورفين يثبط إفراز GnRH، كما أن الأشخاص الذين يستعملون الماريهوانا بكثرة ينقص لديهم التستوستيرون والنطاف لنقص GnRH.

ب- البدانة: ينقص البروتين الحامل للهرمونات التناسلية SHBG مع البدانة، مما ينقص مقدار التستروسترون ولو أن التستوستيرون "الحر" يبقى عادة في المستوى الطبيعي. أما الإستراديول فيزداد في البدانة لزيادة تحول التستوستيرون إلى إستراديول في النسج الدهنية. وينقص الإستراديول مع نقص الوزن كما يزداد التستوستيرون.

جـ- فرط البرولاكتين: يؤدي إلى نقص الحاثات عن طريق

تثبيط الهرمون المطلق الوطائي GnRH مباشرة أو عن طريق الدوبامين. وقد يؤدي ورم مفرز للبرولاكتين إلى تخريب الخلايا النخامية المفرزة للمنبهات تخريباً مباشراً بضغط السويقة النخامية. ويعكس العلاج بشادات (ناهضات) agonist الدوبامين قصور الحاثات: مع تأخر الاستجابة أحياناً.

د- آفات السرج التركي: تؤثر الآفات الورمية أو غير الورمية في منطقة الوطاء أو النخامى على نحو مباشر أو غير مباشر في وظيفة الحاثات. وتؤلف أورام النخامى أكبر قسم من الآفات الورمية وإذا امتدت إلى فوق السرج التركي أثرت في إفراز الهرمون المطلق الوطائي GnRH وزادت إفراز البرولاكتين.

هـ- فرط حديد الجسم hemochromatosis: تتأثر النخامى والخصية من فرط الحديد في الجسم، وتكون إصابة النخامى أوضح وتترافق وتصبغ الجلد الوصفي وضخامة الكبد والداء السكري والتهاب المفاصل واضطراب النقل القلبي والقصور التناسلي.

الأسباب الخصوية لقصور الغدد التناسلية:

تشمل أسباب خلل وظيفة الخصيتين متلازمة كلاينفلتر، وهجرة الخصيتين غير المعالجة، والمعالجة الكيميائية للسرطان، والمعالجة الشعاعية للخصيتين، والرضوض والانفتال، والتهاب الخصيتين، وقد تكون هذه الأمراض مترافقة ونقص تكوين النطاف أو الهرمونات أو الاثنين معاً.

١- متلازمة كلاينفلتر: أكثر الأمراض الوراثية المترافقة وخلل وظيفة الخصية والعقم، تحدث في ١/ ١٠٠٠ من كل مولود ذكر. غياب النطاف هو القاعدة العامة في الرجال ذوي التكوين الكروموزومي 47XXY. وتبين خزعة الخصية تصلب الأنابيب وغياب النطاف، أما خلايا ليديغ فعددها طبيعي مع نقص وظيفتها. إفراز التستوستيرون ناقص والإستراديول مزداد: مع حصول ضخامة الثدي: ونقص مظاهر الذكورة، وازدياد خطر سرطان الثدي، ولذا ينصح بتصوير الثدي الدوري للمراقبة.

٢- اختفاء الخصية: يحدث حين عدم نزول الخصية التام من البطن إلى الصفن، ويلاحظ في ٣٪ من المولودين وفي ٣٠٪ من الخدج عدم نزول إحدى الخصيتين حين الولادة، ولكنها تنزل خلال عدة أسابيع وفي الشهر التاسع تكون النسبة أقل من ١٪. يترافق اختفاء الخصية وازدياد خطر السرطان أو العقم.

آفات الخصية المكتسبة:

أ- التهاب الخصية الفيروسي: يحصل نتيجة التهاب بفيروس النكاف أو إيكوفيروس، أو التهاب السحايا اللمفاوي، أو مجموعة (ب اربوفيروس). إذا حدث النكاف في الكبار يصاب ربع المرضى بالتهاب الخصية الذي يكون وحيد الطرف في ثلثي المصابين ومزدوجاً في الباقي. ويحدث عادة بعد عدة أيام من التهاب الغدة النكفية وقد يسبقه نادراً. وتعود الخصية إلى الحجم والوظيفة الطبيعية أحياناً أو تضمر في حالات أخرى. وأما عدد النطاف فيصبح طبيعياً في ثلث الرجال المصابين بالتهاب مزدوج في الخصيتين وفي ثلاثة أرباع الرجال المصابين بطرف واحد.

ب- الرضوض: وتتضمن انفتال الخصية الذي يؤدي إلى ضمورها الثانوي، ومكان الخصيتين الظاهر في الصفن يجعلهما معرضتين للإصابات الحرارية والرض الفيزيائي ولاسيما في المهن الخطرة.

ج- الأذى الشعاعي: يحدث حين تعرض الخصيتين الحساستين جداً للأشعة إلى أكثر من ٢٠ راد فيزداد مستوى LH,FSH وتتأذى الخلايا النطفية البدئية. وحين التعرض لأكثر من ٨٠ راد تنقص النطاف أو تغيب، وقد يختفي النسيج الجنسي كاملاً . وعلى الرغم من أن تأثر إفراز الهرمونات الذكرية الدائم نادر الحدوث: فإن الصبيان الذين عولجوا بالأشعة المباشرة على الخصيتين في أثناء معالجة الابيضاض الحاد اللمفاوي ينقص لديهم التستوستيرون بوضوح. وهؤلاء الصبيان ينبغي أن تحفظ نطافهم ببنك النطاف قبل المعالجة الشعاعية أو الكيميائية.

د- الأدوية: تؤثر في وظيفة الخصية بآليات متعددة منها تثبيط تكوين التستوستيرون (كتوكونازول)، وحصار عمل الهرمونات المذكرة (سبيرونولاكتون) وازدياد الإستروجين (ماريهوانا)، أو تثبيط مباشر لتكوين النطاف (العلاج الكيميائي) فالعلاج الكيميائي للابيضاض الحاد وداء هودجكن وسرطان الخصية وسواها يحدث العقم، ويخرب وظيفة خلايا ليديغ. وتتعلق درجة نقص الوظيفة التناسلية بالعامل الكيميائي وجرعته وطول مدة العلاج. ويعد السيكلوفوسفاميد وبروكاربازين من أكثر العناصر أثراً في الخلايا الجنسية الأولية، و٩٠٪ من مرضى هودجكن الذين يعالجون بالعلاج الكيميائي يصابون بفقد النطاف أو نقصها، ولذا ينصح الآن باستعمال البرامج الأحدث التي تتجنب هذه العناصر مثل خطة ABVD التي تعد أقل سمية.

هـ- الكحول: ينقص التستوستيرون عند مدمني الكحول

بغض النظر عن سوء التغذية أو إصابة الكبد المرافقة، وكذلك ينقص التستوستيرون ويزداد الإستراديول في المرضى الذين يتناولون الديجتال.

و- العناصر الكيميائية الصناعية: قد تؤثر في الخصيتين في صناعة مبيدات الديدان المدورة (المسودات) والكادمديوم والرصاص. ويلاحظ في بعض المجموعات البشرية تناقص كثافة النطاف ٤٠٪ خلال الخمسين سنة الأخيرة نتيجة وجود الإستروجين ومضادات الإندروجين في البيئة.

ز- الأمراض الجهازية: تترافق واضطراب وظيفة الخصية مع تثبيط الحاثات النخامية، ففي تشمع الكبد تضمر الخصية ويضخم الثدي في نصف الرجال المصابين.

وفي قصور الكلية المزمن ينقص تكون الهرمونات المذكرة والنطاف وتزداد الحاثات النخامية مع نقص إطراحها عن طريق الكلية. وربع هؤلاء الرجال لديهم أيضاً فرط برولاكتين الدم، ويتحسن بعضهم بغسيل الكلية الفعال بطريقة جيدة.

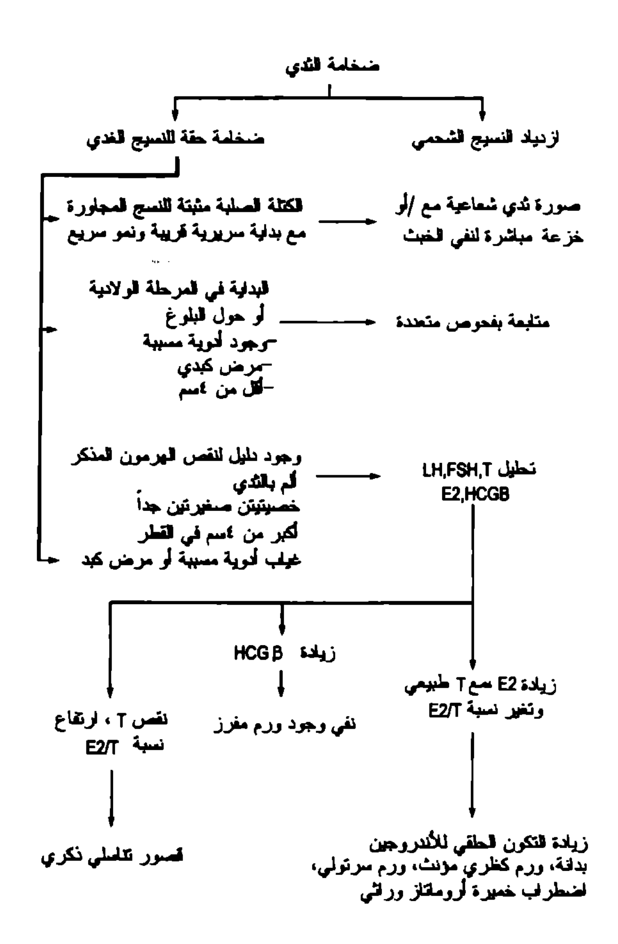
ويلاحظ ضمور الخصية في ثلث الرجال المصابين بفقر الدم المنجلي، وينقص عدد النطاف بعد كل حمى من دون تغير إنتاج التستوستيرون. ويترافق العقم في المصابين بالداء الزلاقي ومقاومة هرمونات الذكورة فيرتفع التستوستيرون وLH معاً.

ح- الأمراض العصبية: تكون الخصيتان صغيرتين في الضمور العضلي التشنجي مع نقص تكون النطاف ووظيفة خلايا ليديغ. وآفات النخاع التي تؤدي إلى شلل نصفي تنقص التستوستيرون والنطاف؛ ولو أن وظيفة الانتصاب والقذف تبقى لدى بعضهم.

ط- متلازمات مقاومة الهرمونات الذكرية: تؤدي بعض الطفرات في مستقبل الهرمونات الذكرية إلى مقاومة عملها، وبعض هذه الطفرات متعلق بالكروموزوم X، وتترافق ونقص المظاهر الجنسية الثانوية أو مظاهر الذكورة.

ضخامة الثدي:

تحدث ضخامة الثدي عند الذكور لازدياد الإستروجين ونسبته إلى الإندروجين، ويترافق ذلك وازدياد النسيج الغدي في الثدي، وينبغي أن يميز ذلك من ازدياد النسيج الدهني في الثدي. وهي ظاهرة طبيعية عند البلوغ في الصبيان (لازدياد نسبة الإستروجين إلى الأندروجين في مراحل البلوغ الأولى) وفي الشيخوخة (يزيد النسيج الدهني عمل إنزيم الأروماتاز)، ولكنها قد تنشأ عن أسباب مرضية ناجمة عن عوز الإندروجين أو ازدياد الإستروجين، ويزداد حدوثها مع العمر ومع ازدياد الوزن وزيادة مشعر كتلة الجسم (BMI)، أو تحدث مرافقة لاستعمال بعض الأدوية.



الشكل (٥) مقاربة ضخامة الثدي

ضخامة الثدي المرضية: يؤدي عوز الإندروجين وزيادة نسبة الإستروجين/الإندروجين مهما كان سببه إلى حدوث ضخامة الثدي. ويرى ذلك بشكل وصفي في متلازمة كلاينفلتر، وكذلك تزداد هذه النسبة حين يزداد تحول الهرمونات المذكرة إلى مؤنثة كما هو الحال في البدانة وفي أورام الكبد والكظر.

لا يحتاج الطبيب إلى التوسع في الاستقصاءات في كل حالات ضخامة الثدي في الصبيان لأنها طبيعية عند البلوغ في ثلثيهم ولا في كل الرجال، ولكن ينبغي استقصاؤها إن كان حجمها كبيراً (أكبر من ٤سم)، أو ابتدأت حديثاً ونمت بسرعة مع نسيج مؤلم عند شخص غير بدين عضلي البنية. ويتضمن الاستقصاء قصة دقيقة لكل الأدوية، وقياس الخصيتين، وتقييم مظاهر الذكورة، ووظائف الكبد، وعيار التستوستيرون، والإستراديول، والاندروستينديون، وLH، وHCG. وحين الشك السريري بمتلازمة كلاينفتر لضمور

الخصيتين مع التحاليل الهرمونية الوصفية يجب فحص الكروموزومات لإثبات التشخيص، ومع كل هذا يبقى سبب نصف حالات ضخامة الثدي مجهولاً.

معالجة ضخامة الثدي: تختفي ضخامة الثدي خلال عدة أشهر حين يعالج المرض الأولي. ولكن إن طال أمدها وجب اللجوء إلى الجراحة. وهي تستطب حين حدوث مشاكل نفسية أو تجميلية أو ازدياد النمو أو الألم أو الاشتباه بخبث.

أما الأشخاص الذين يكون لديهم الألم شديداً أو لا يمكن إجراء الجراحة فالعلاج بمضادات الاستروجين مثل تاموكسيفن (٢٠ملغ/باليوم) ينقص حجم النسج والألم في أكثر من نصف المرضى.

تغيرات الجهاز التناسلي المرافقة لتقدم العمر عند الذكور:

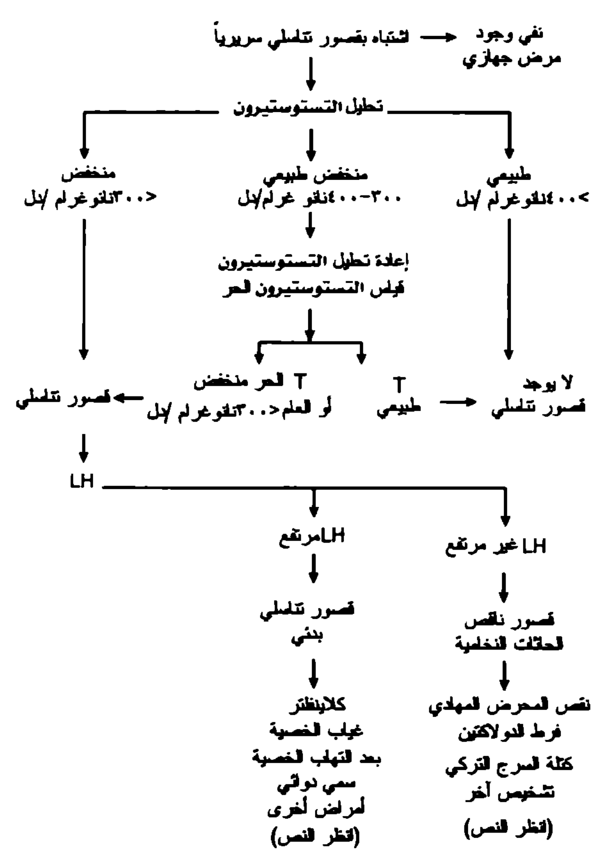
تبين في عدد من الدراسات الوبائية أن تركيز التستوستيرون ينقص تدريجياً مع العمر، ويبدأ ذلك في العقد الثالث، ويتطور تدريجياً ويتسارع مع المرض المزمن ومع تناول الأدوية. ويزداد كذلك تركيز SHBG مع العمر فينقص الهرمون الحيوي المتوافر للاستعمال. ويعتقد أن أسباب النقص وجود عيب في كل مستويات المحور الوطائي- النخامي- الخصوي، وسمى بعضهم ذلك سن اليأس عند الرجال، ولكن هذه التسمية في الحقيقة خاطئة إذ لم يثبت أي سن أو عمر ينقص فيه التستوستيرون على نحو مفاجئ أو صريح.

وتبين في الدراسات الوبائية المشار إليها ترافق نقص التستوستيرون ونقص كتلة العضلات الجذعية وقوتها والقدرة على العمل وازدياد الشحوم الحشوية ومقاومة الإنسولين وازدياد خطر المرض الإكليلي والوفيات. وبعد إعطاء التستوستيرون للرجال الأصحاء المعمرين الذين لديهم تستوسترون في الحدود الدنيا تحسنت لديهم الكتلة العضلية، وقوة القبضة باليد، والقدرة على العمل، وكذلك حدث تحسن واضح في كثافة العظم في الفقرات وتحسن ظاهر في الشهوة الجنسية (ولاسيما حين كان التستوستيرون منخفضاً)، أما التأثير في الانتصاب فغير مؤكد جيداً، ولكنه لم يؤثر في نسبة الاكتئاب أو الكسور أو الوظيفة الذهنية أو النتائج السريرية عامة كالوفيات. وتوجد ملاحظات سريرية عديدة تبين تحسن وظيفة القلب وعدم تأثر الموثة إلا حين وجود سرطان موثة خفي، ولذا ينصح بمعايرة PSA دورياً.

حالياً يستطب تحليل التستوستيرون حين وجود أعراض تدعو إلى الشك بقصور هرموني. ويعالج الرجال الذين لديهم مستوى تحت ٣٠٠ نانوغ/دل مع وجود الأعراض، وتناقش الفوائد والمحاذير مع كل مريض على حدة قبل العلاج.

مقاربة المريض المصاب بقصور الغدد التناسلية المذكرة:

يجب البحث عن الأعراض والعلامات التي توحي بوجود النقص الهرموني مثل: نقص الشهوة الجنسية، والقصور التناسلي مع نقص تواتر الجماع، أو عدم القدرة على الاحتفاظ بالانتصاب، مع نقص نمو اللحية، ونقص كتلة العضلات، وحجم الخصية، وضخامة الثدي. وإذا لم تكن هذه الموجودات السريرية شديدة فقد يصعب تمييزها من التبدلات التي تحدث على نحو طبيعي مع تقدم العمر.



الشكل (٦) مقاربة القصور التناسلي

يبدأ التقييم المخبري بتحليل التستوستيرون عادة في الصباح فإن كان تحت ٣٠٠ نانوغرام/دل في مخبر موثوق دل على وجود القصور التناسلي مع وجود الأعراض لدى المريض. وأما إن كان المستوى فوق ٤٠٠ فالتشخيص غير محتمل وربما يُحتاج إلى إعادة التحليل أو الاعتماد على التستوستيرون الحر. أما إن كان المستوى بين ٣٠٠-٤٠٠ فينبغي إعادة التحليل وتحليل التستوستيرون الحر وكذلك ينبغي تحليل التستوستيرون الحر حين يشتبه بتغيرات SHBG قد تخفي التشخيص.

بعد إثبات وجود القصور التناسلي يحلل LH لتصنيف المريض إن كان قصوره بدئياً (ارتفاع LH) أو ثانوياً (عدم ارتفاع LH)، فإن كان أولياً يُبحث عن أسباب القصور البدئي مثل متلازمة كلاينفلتر، أو الإصابة بعوز المناعة الفيروسي المكتسب (HIV)، أو اختفاء الخصية، أو المعالجة الكيمائية للسرطان، أو الأشعة، أو استئصال الخصية الجراحي، أو التهاب خصية سابق. وإن كان القصور ثانوياً (عدم ارتفاع LH) فالسبب في منطقة الوطاء/النخامى كأورام السرج التركي، وفرط البرولاكتين، والأمراض المزمنة، وفرط الحديد، والتمرين العضلي المفرط، والإدمان. وحينئذ ينبغي فحص البرولاكتين وتصوير النخامى بالمرنان، وحين لا يوجد سبب يسمى القصور أولياً.

معالجة قصور الغدد التناسلية حسب العمر:

١- الموجهات النخامية (الحاثات): تستعمل الموجهات النخامية لتشخيص العقم ومعالجته في المصابين بنقص الحاثات من أي سبب، وهناك عدة مستحضرات مستعملة: الموجهات الإياسية human menopausal gonadotropin (HMG) المستخلصة من بول النساء في سن الإياس تحوي ٧٥ وحدة من FSH و٧٥ وحدة LH في الجرعة. والموجهات المشيمائية human chorionic gonadoropin (HCG) المستخلصة من بول النساء الحوامل فيها فعالية LH على نحو أساسي تحرض خلايا ليديغ لإفراز التستوستيرون وقليل جداً من FSH، وصنع الآن FSH بتقنية الـ DNA وله فعاليات المركب الطبيعي الأصلي المشتق من البول نفسها.

وبسبب الكلفة العالية لـ HMG يبدأ العلاج عادة بـ HCG وتضاف الحاثات HMG بعدئذ لتحريض المراحل المعتمدة على FSH من تكوين النطاف. وبعد أن يعود تكون النطاف باستعمال FSH يستمر باستعمال HCG لاستمرار تكوينها. وبعد ٦ أشهر من العلاج إذا أصبح مستوى التستوستيرون جيداً ولم تتحسن النطاف يضاف FSH بإعطاء HMG أو FSH مصنع بتقنية DNA وقد تستمر المعالجة حتى ١٨-٢٤ شهراً لعودة تكوين النطاف.

أفضل عاملين يتنبأان باحتمال النجاح هما حجم الخصية حين البداية وزمن ابتداء المرض. فالمرضى الذين لديهم حجم الخصية > ٨ مل تكون استجابتهم للمعالجة أفضل من المرضى الذين حجم الخصية لديهم < ٤ مل. واحتمال النجاح في المرضى الذين يصابون بالقصور بعد البلوغ أفضل من الذين يصابون ولم يبلغوا بعد.

٢- GnRH: يفيد إعطاؤه لحدوث البلوغ وتكون النطاف للمرضى الذين يثبت لديهم نقصه بإعطاء جرعات صغيرة نبضية منه. شريطة وجود وظيفة نخامية وخصوية طبيعية. ويزيد حجم الخصية وتعداد النطاف في أكثر من ٧٠٪ من الرجال المعالجين وتتحسن الوظائف الجنسية والذكورة في> ٩٠٪.

٣- المعالجة بالتستوستيرون: تستطب المعالجة بالتستوستيرون لتحسين مظاهر نقص الهرمونات الذكرية، وهي تحسن الرغبة الجنسية والنشاط الجنسي على نحو عام، وتحسن الطاقة، وكتلة العضلات، والعظم، وتعطي المريض إحساساً أفضل بالحياة. وتبدو فوائدها خاصة في الرجال الذين أثبت التحليل الهرموني أن التستوستيرون عندهم تحت المستوى الطبيعي وهو ٣٠٠ نانوغرام/دل. ويوجد التستوستيرون بعدد من المستحضرات المختلفة صيدلانياً (**الجدول ٢**). وينصح حالياً بإعادة مستوى التستوستيرون إلى منتصف المستوى الطبيعي على الأقل: لأنه لا يمكن الحفاظ على كتلة العظم والعضلات وعلى تحسن أعراض الالتهاب العضلي الليفي والوهن المرافق في المستويات المنخفضة.

أ- مشتقات التستوستيرون الفموية: يمتص التستوستيرون جيداً ولكنه يتخرب بسرعة بعد الامتصاص مباشرة بمروره الأول في الكبد، لذلك لا يمكن الوصول إلى مستوى كاف من التستوستيرون في الدم، كما أن لهذه المشتقات سمية كبدية لذلك لاتستعمل لتعويض التستوستيرون.

ب- حقن التستوستيرون: استرة التستوستيرون عند الموقع ١٧ بتا هدروكسي يجعل جزيئته نافرة من الماء ويطيل أمد تاثيرها، كذلك تحرر أستر التستوستيرون من مختزن زيتي في العضلات يجعل أمد عمله طويلاً كافياً للعلاج، ولذا يعطى حقنة من Cypionate أو Enanthate تستوستيرون كل أسبوعين، ويرافق ذلك ارتفاعات المستوى وانخفاضاته، ويرافقها تغيرات في مزاج المريض وشهوته الجنسية ومستوى الطاقة لديه.

ج- لصاقات التستوستيرون الجلدية: تستطيع اللصاقة الجلدية حين تطبق بجرعة مناسبة أن تجعل مستوى التستوستيرون و DHT والإستراديول طبيعية خلال ٤-١٢ ساعة بعد تطبيقها، وتعود الوظيفة الجنسية والإحساس بالحياة الطبيعية.

د- هلام التستوستيرون (Gel): يتوافر حالياً مركبان تجاريان من هلام التستوستيرون (Testima AndroGel).

المستحضر	برنامج الجرعة	صورة التأثير الدوائي	DHT /Estradiol	ميزات	ميزات
إنانثات Enanthate أو سبيونات Cypionate تستوستيرون	- ١٠٠ملغ ١ IM كل أسبوع. -٢٠٠ملغ كل أسبوعين	يزداد مستوى التستوستيرون أعلى من الطبيعي في البداية وينخفض أقل من الطبيعي في النهاية	يزداد بنسبة ثابتة T/ DHT و T:E2	يزيل الأعراض قليل الكلفة	- الحقن عضلية - ارتفاع التستوستيرون وانخفاضه لافيزيولوجي
اللصاقة الصفنية	لصاقة يومية تعطي ٦ ملغ كل ٢٤ ساعة	يصبح مستوى التستوستيرون طبيعياً في معظم الرجال	يزداد DHT أكثر من الطبيعي مع نقص نسبة DHT/T	يصحح أعراض عوز التستوستيرون	يحتاج إلى حلاقة منطقة الصفن
لصاقة الجسم	١-٢ لصاقة يومية تعطي ٥-١٠ ملغ في ٢٤ ساعة	المستوى طبيعي تماماً لـDHT والاستراديول	DHT/T نسبة طبيعية تماماً	- يقلد تماماً النظم الطبيعي للتستوسترون - خضاب طبيعي	- يحتاج بعضهم إلى لصاقتين
هلام التستوستيرون	٥-١٠ غ يومياً تعطي ٥٠-١٠٠ ملغ تستوسترون	يعيد مستوى التستوستيرون والإستراديول إلى الحد الطبيعي	ازدياد DHT ونقص نسبة DHT/T	تحسن كامل مرونة الجرعة تحمل جيد	إمكان الانتقال للزوجة والأولاد بالتماس ارتفاع DHT
حبة اللصاقة الفموية	حبة مرتين يومياً عيار ٣٠ملغ	تمتص من الغشاء المخاطي في الفم	يعيد مستوى T وDHT إلى الحد الطبيعي	تحسن كل الأعراض	الأعراض الجانبية في ١٦٪ من المعالجين
حقن Undecanoate التستوستيرون الزيتية	١٠٠ملغ عضلياً كل ٦-١٢ أسبوعاً	مستوى جيد	ازدياد T/DHT T/E	مرونة الحقن كل ٦ - ١٢ أسبوعاً	حجم الحقنة كبير (٤مل)

الجدول (٢) المداواة بمستحضرات التستوستيرون
DHT: Dihydrotestosterone / E2:17B Estradiol / T:Testosterone

وميزات الهلام أنه سهل التطبيق، لا يرى بالعين، وجرعته مرنة. والمحذور الأساسي أنه يحتمل انتقاله إلى الشريك الجنسي أو إلى الأولاد بالتماس مع المريض.

هناك أيضاً مستحضر مكون من حبة لاصقة فموية تلتصق بالغشاء الفموي وتحرر التستوستيرون ببطء بعد انحلالها، وتعطى مرتين يومياً ويصبح مستوى التستوستيرون ضمن الحدود الطبيعية في معظم المرضى.

٥- **مستحضرات التستوستيرون الأخرى الجديدة:** يمكن إدخال غرسات من بلورات التستوستيرون تحت الجلد بوساطة مبزل بعد إجراء شق صغير في الجلد. ويتحرر التستوستيرون بذوبان الغرسة ويمتص للدوران العام، وتكفي عادة ٤-٦غرسات (كل منها ٢٠٠ ملغ) للحفاظ على مستوى التستوستيرون الطبيعي حتى ٦ أشهر.

وهناك مستحضرات أخرى قيد الدراسة بخواص صيدلانية أفضل وفعالية انتقائية، منها معدلات مستقبلات الإندروجين الانتقائية selective androgene (SARMs)

receptor modulators مثل: raloxifene التي تتميز بالخواص الفيزيولوجية المرغوبة على العضلات والعظام والوظيفة الجنسية من دون أن يكون لها تأثيرات سيئة في الموثة والجهاز الدوراني.

٦- استعمالات الهرمونات الذكرية: الهرمونات الذكرية ومعدلات مستقبلاتها الانتقائية (SARM) تدرس الآن معالجة بناءة للعضلات والقوة في الرجال العاديين، والقاصرين تناسلياً، والذين لديهم مستوى منخفض من التستوستيرون، والمصابين بـHIV، والذين يتناولون الستيروئيدات. في دراسات HIV يتحسن نقص الوزن والعضلات والاكتئاب، ولذا ينصح به الآن بصفة دواء مساعد، كما ينصح به لدى الرجال الذين يتناولون الستيروئيدات للحفاظ على كتلة العضلات، وكثافة عظم الفقرات. أما لدى الرجال المسنين فلم تظهر دراسات حاسمة بعد. والشكوك المثارة حول تأثير التستوستيرون في الموثة والقلب شجعت على تطوير مستحضرات انتقائية تبنى استقلابياً ولا تؤثر في الموثة.

الطرق العلاجية المفضلة لتعويض الهرمونات المذكرة:

يعطى استرالتستوستيرون أسبوعياً بجرعة ٧٥-١٠٠ ملغ في العضل، أو ١٥٠-٢٠٠ملغ كل أسبوعين، أو تعطى لصاقة جلدية أو اثنتان ٥ ملغ يومياً على الظهر أو الفخذ أو الساعد بعيداً عن مناطق الضغط. الهلام يطبق بجرعة ٥-١٠غ يومياً ويجب أن يعنى المريض بغسل يديه بعد تطبيقه . الحبات اللاصقة الفموية جرعتها ٣٠ ملغ مرتين يومياً في الفم .

تقييم فعالية العلاج التعويضي بالتستوستيرون:

لما كان الدليل السريري الأكيد لأثر الهرمون المذكر غير متوافر بعد: فإنه يبقى الهدف إعادة مستوى التستوستيرون إلى منتصف المعدل الطبيعي. يعاير التستوستيرون بعد ٣ أشهر من العلاج. وفي المرضى الذين يستعملون سيبيونات أو إينانتات Enanthate التستوستيرون ينبغي أن يكون المستوى ٣٥٠-٦٠٠نانوغ/دل بعد أسبوع من الحقنة، وتعدل الجرعة أو الفواصل بين الجرعات إن كان المستوى خارج ذلك. أما في الرجال الذين يستعملون اللصاقة أو الهلام والحبة اللاصقة الفموية فالمستوى ينبغي أن يكون في الوسط ٥٠٠-٧٠٠ نانوغ/دل بعد ٤-١٢ ساعة من التطبيق وتعدل الجرعة إن لم يكن المستوى جيداً .

أهداف العلاج المعيض هي استعادة الوظيفة الجنسية، والمظاهر الجنسية الثانوية، ومستوى الحيوية والإحساس بطعم الحياة وعادة ما يتحسن الالتهاب العضلي الليفي والمزاج وتنظيم الحرارة والوزن والنوم ومعظم الأعراض والعلامات الوطائية مما يدل على أهمية مستوى التستوستيرون لعمل الوطاء. ويسأل المريض عن الرغبة الجنسية وتواتر الجماع، ووجود الانتصاب الصباحي، والقدرة على الانتصاب والمحافظة عليه للجماع. يستمر بعض المرضى في الشكوى من العجز الجنسي حتى بعد التعويض بالتستوستيرون، ويستفيد هؤلاء من المعالجة النفسية ومشتقات sildenafil وأما نمو الشعر فقد تكون استجابة الدواء فيه متفاوتة حسب العرق. وكذلك يستفيد الشباب - الذين ابتدأ لديهم القصور قبل البلوغ وابتدأ العلاج في أواخر العشرينات أو الثلاثينات- من المعالجة النفسية.

مضادات استطباب إعطاء الهرمونات المذكرة:

تعد قصة إصابة سابقة بسرطان الموثة أو الثدي مضاد استطباب (**الجدول ٣**)، وكذلك ينبغي ألاّ يوصف التستوستيرون للرجال الذين يعانون أعراض شديدة لضخامة الموثة أو إن كان PSA لديهم > ٣ نانوغ/مل: إلا بعد استشارة اختصاصي الأمراض البولية، وكذلك لا يوصف للرجال الذين يكون الهيماتوكريت لديهم > ٥٠٪، أو كانوا مصابين بمتلازمة انقطاع النَفَس النومي لتأثيره العصبي العضلي في المجاري التنفسية العلوية، ولا للمصابين بقصور القلب من الدرجة ٣، ٤.

محاذير إعطاء التستوستيرون
١- ظروف يرافقها خطر عالٍ من التأثيرات الجانبية: - سرطان الموثة المنتقل. - سرطان الثدي. **٢- ظروف يرافقها خطر متوسط من التأثيرات الجانبية:** - سرطان موثة غير مشخص أو عقدة بروستات. - ارتفاع PSA. - ازدياد الهيماتوكريت عن ٥٠٪. - أعراض التهاب المجاري البولية مع أعراض ضخامة الموثة. - قصور القلب درجة III أو IV.
الجدول (٣)

مراقبة التأثيرات الجانبية:

تراقب كل الأعراض بعد ٣ أشهر و ٦ أشهر من بدء العلاج وتراقب على الأقل سنوياً بعد ذلك (**الجدول ٤**)، والتأثيرات الجانبية المحتملة تشمل العدّ (حب الشباب)، وفرط دهنية

جلد فروة الرأس، وازدياد الكريات الحمر، وألم الثدي وتضخمه، ووذمة الساق، وحدوث أعراض متلازمة اضطراب النوم والتنفس أو زيادتهما، وتنشيط سرطان موثة كامن ولو أن ذلك يسرع عادة تشخيصه وليس حدوثه. وبعض المستحضرات تسبب الارتكاسات الجلدية الموضعة، أو انتقال الهلام إلى الزوجة والأولاد، أو تقرحات الفم واللثة في اللصاقة الفموية، والألم أو تغيرات المزاج مع حقن التستوستيرون

مستوى الهيموغلوبين: يزداد الهيماتوكريت عادة ٣-٥٪ وتتفاوت النسبة التي تكون أكبر لدى الرجال المصابين بمتلازمة اضطراب النوم/التنفس، أو التدخين، أو تليف الرئة الانسدادي المزمن. ويعد فرط الكريات الحمر أكثر التأثيرات الجانبية المذكورة في الدراسات السريرية في الرجال والمسنين، وأكثر الأسباب لإيقاف العلاج. ويوقف العلاج إن ازداد الهيماتوكريت فوق ٥٤٪ حتى يعود تحت٥٠٪.

فحص الموثة: تزيد المعالجة بالتستوستيرون حجم الموثة، ولكن لا تتجاوز الحد الطبيعي، ومع عدم وجود أي دليل على أن التستوستيرون يسبب سرطان الموثة فإنه قد ينشط

مراقبة الرجال المعالجين بالتستوستيرون
١- **يفحص المريض** كل ٣ أشهر بعد بدء العلاج ثم سنوياً لتحديد استجابة الأعراض أو وجود أعراض جانبية. ٢- **يعاير مستوى التستوستيرون** بعد ٣ أشهر من بدء العلاج. تهدف المعالجة إلى إيصال المستوى لمنتصف المدى الطبيعي. ● الحقن العضلية بالانانثات والسيبيونات: يعاير التستوستيرون في منتصف المسافة بين الحقن وتعدل الجرعة إن كان فوق ٧٠٠ أو تحت ٣٥٠ نانوغرام/دل. ● **اللصاقات:** يعاير التستوستيرون بعد ٣-١٢ ساعة من تطبيق اللصاقة. ● **الحبات الفمية اللاصقة:** يعاير التستوستيرون مباشرة قبل تطبيق الجرعة أو بعدها. ● **هلام التستوستيرون:** يعاير التستوستيرون بعد العلاج بأسبوع وتعدل كميته بحسب المستوى المرغوب. ● **اندكانوات الفموي:** يعاير التستوستيرون بعد ٣-٥ ساعات من أخذ الجرعة. ● **اندكانوات الحقن:** يعاير التستوستيرون قبل الحقنة وتعدل الجرعة لحفظ المستوى في المدى المرغوب. ٣- **يعاير الهيماتوكريت:** حين البداية وبعد ٣ أشهر ثم سنوياً، تنقص الجرعة إن ازداد الهيماتوكريت على ٥٤٪ حتى تعود إلى مستوى آمن ثم تبدأ الجرعة بكمية أقل. (يفحص المريض بحثاً عن نقص الأكسجة وانقطاع النفس النومي). ٤- **قياس كثافة العظم** في الفقرات أو رأس الفخذ بعد سنة إلى سنتين من العلاج. ٥- **فحص الموثة** والـ PSA قبل بدء العلاج، وبعد ٣ أشهر وسنوياً وتتبع الإرشادات المعتادة حسب النتائج. ٦- **استشارة بولية إذا:** ● تغيرت الـ PSA فوق ٤ نانوغرام / مل ● أو ازدادت ١,٤ نانوغرام في أي سنة ● أو ظهرت تغيرات في الموثة ● أو ازدادت شدة الأعراض البولية. ٧- **الأعراض الجانبية لكل مستحضر:** ● **الحبات اللاصقة الفموية:** تغير الذوق، (يجب فحص اللثة والمخاطية). ● **حقن للأنانثات والسيبونات:** تغير المزاج والشبق (ليبيدو). ● **اللصاقات:** تخرش الجلد. **هلام التستوستيرون:** ينصح بالتغطية وغسل اليدين بالصابون بعد تطبيقها وتجنب التماس الجلدي مع امرأة أو طفل ويمكن غسل منطقة التطبيق بعد ٦ ساعات مندون تغير مستوى الدم.
الجدول (٤)

سرطاناً كامناً سابقاً، ولا يعلم إن كانت البؤر المجهرية التي توجد في عدد وافر من المسنين ستتفعل لتكون ذات قيمة سريرية ولكنها لا تمنع العلاج عادة.

يكون مستوى PSA أقل من الطبيعي في القصور التناسلي ويعود إلى المستوى الطبيعي بعد العلاج. ويزيد PSA بعد العلاج ٠,٥ نانوغرام/مل، وازدياد فوق ١ نانوغرام غير اعتيادي، وكذلك يمكن اللجوء إلى معدل التغير السنوي في PSA، وزيادته خلال سنتين على ١,٤ نانوغ/مل بالسنة تستدعي استشارة بولية.

تعاطي التستوستيرون من قبل الرياضيين وهواة كمال الأجسام:

انتشر استعمال الستيروئيدات المذكرة بين الرياضيين وهواة كمال الأجسام لزيادة الأداء، وعلى الرغم من أنها تزيد كتلة العضلات فليس من المثبت أنها تزيد الأداء، ومعظمهم يستعمل أدوية أخرى تعد بناءة للعضلات أو محسنة للأداء كهرمون النمو، وIGF1.

والآثار الناجمة عن كل ذلك هي نقص الـ HDL نقصاً شديداً وازدياد LDL وعوامل التخثر، وتثبيط تكون النطاف مع نقص الإخصاب، وازدياد إنزيمات الكبد، كما ذكرت بعض التقارير حدوث أورام كبدية، وتليف الكبد.

يمكن كشف الستروئيدات الذكرية بمخابر مؤهلة عن طريق التخطيط اللوني chromatography - وقياس الكتلة الطيفية mass spectrometry. وقد ازدادت حساسية هذه الاختبارات في السنوات الأخيرة بوجود أجهزة قياس عالية الدقة.

أمراض المبيض

أمراض المبيض

محمد عبد الرحمن الطباع

تنظم الهرمونات التي يفرزها كل من الوطاء والنخامى والمبيض - على نحو متكامل ومتناغم - عمل الجهاز التناسلي في الأنثى وتهيؤه للبلوغ ثم للإنجاب، وذلك بإحداث دورات متكررة من نمو الجريب والمبيض وتبدلات بطانة الرحم الصالحة لتعشيش البيضة الملقحة إذا حدث الحمل.

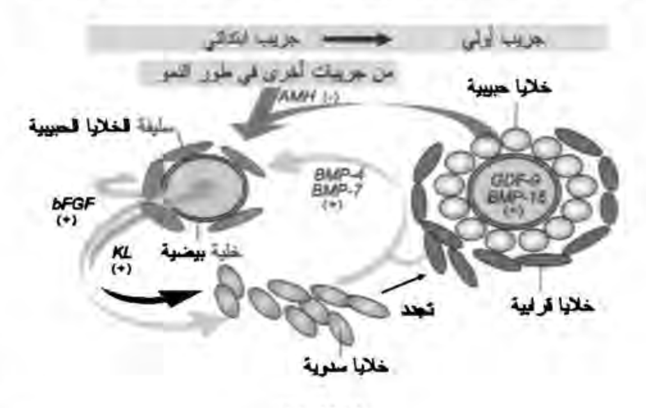


الشكل (١)

تطور المبيض ونمو الجريب الباكر:

ينظم المبيض تطور البيضة وإطلاقها حين نضجها ويصنع الهرمونات (كالإستروجين estrogen والبروجيسترون progesterone والإنهيبين inhibin) الضرورية لحدوث البلوغ وتهيئة الرحم للحمل والتعشيش وللمراحل الأولى من الحمل، ويخضع المبيض من أجل ذلك لتبدلات شهرية نشطة تفوق ما يخضع له أي عضو آخر في الجسم.

تتميز الخلايا الجنسية البدئية primordial germ cell منذ الأسبوع الثالث من الحمل، وتهاجر إلى العرف التناسلي genital ridge في الأسبوع السادس منه، ولا تتمكن الخلايا الجنسية من الاستمرار في الحياة إلا في العرف التناسلي وتسمى عندئذ البزور البيضية oogonia. وللخلايا الجنسية



الشكل (٢)

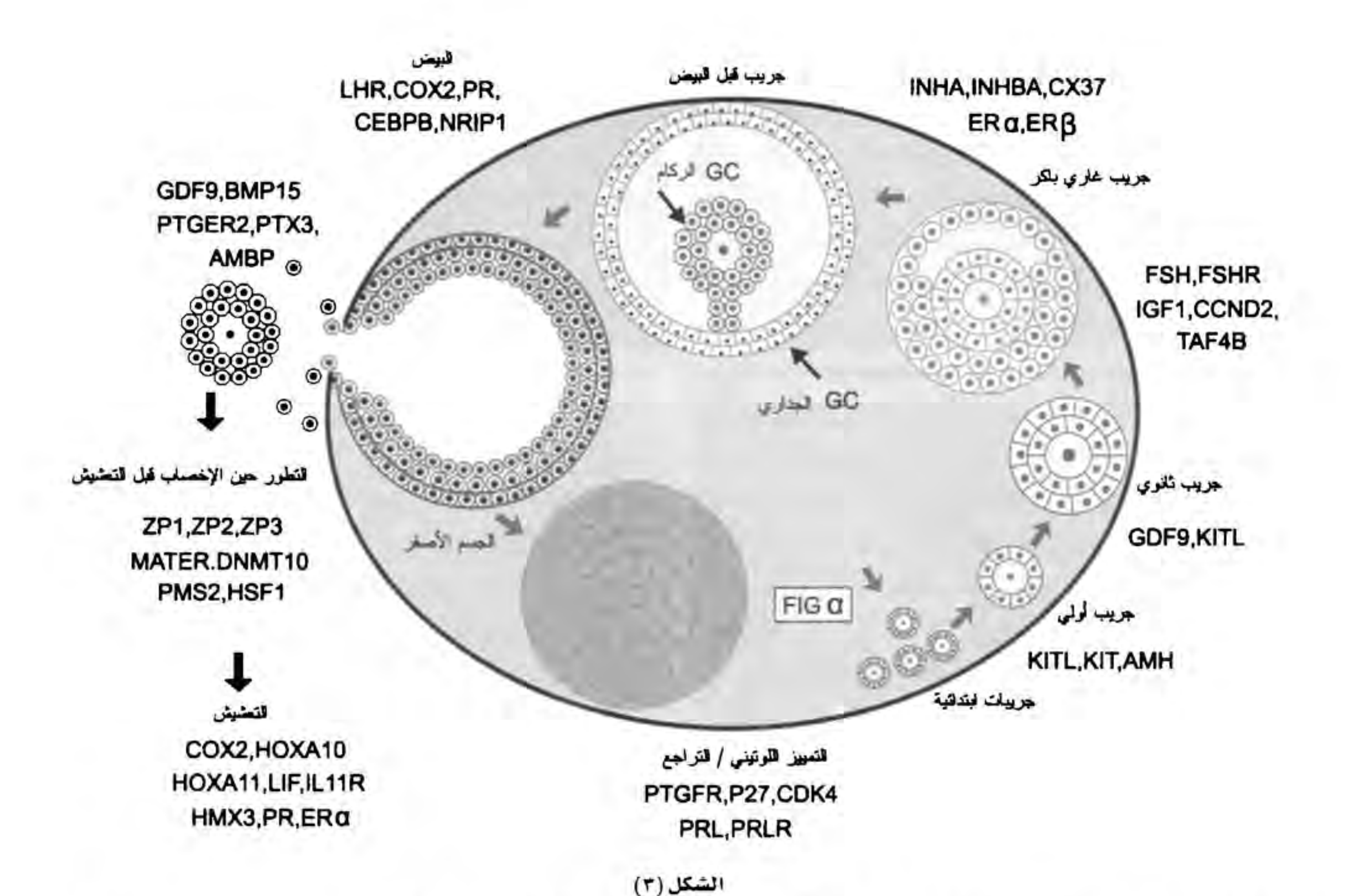
في الإناث - على عكس ما هو في الذكور - شأن مهم في تحفيز تطور المبيض تطوراً طبيعياً، الأمر الذي يوضح شأن البزور البيضية في تشكيل الجريب البدئي. ويكون أحد الصبغيين (X) فعالاً في الخلايا الجسدية في الإناث في حين يكون الصبغي الآخر غير فعال، أما في البزور البيضية فيصبح الصبغيان فعالين لأن الجينات الموجودة على الصبغيين معاً ضرورية لنمو المبيض نمواً طبيعياً، ويظهر شأن البزور البيضية المهم في تطور المبيض لدى المصابات بمتلازمة تورنر اللواتي تحمل خلاياهن (X) واحدة فعالة (X45) إذ يرى فيهن مبيض شريطي سدوي stromal فقط.

تبدأ البزور البيضية في الأسبوع الثامن من الحمل بالطور الأول من الانقسام المنصفي وتصبح بذلك "البيضات الأولية primary oocytes" التي تحاط بطبقة وحيدة من خلايا مسطحة حبيبية مشكلة الجريب البدئي، وتشتق الخلايا الحبيبية من الخلايا الكلوية الجنينية المتوسطة التي تغزو المبيض باكراً في أثناء تطوره دافعة الخلايا الجنسية نحو المحيط أي نحو قشرة المبيض. وتدعم الأبحاث الحديثة النظرية القائلة إن المبيض يحوي كمية من الخلايا الجنسية غير المتجددة، ونتيجة حوادث الانقسام الفتيلي والمنصفي (الرتوق) المختلفة يبلغ عدد البزور البيضية ذروته (٦-٧ ملايين) في الأسبوع العشرين من الحمل، ثم يتراجع عدد كل من البزور البيضية والجريبات البدئية تراجعاً شديداً حتى لا يبقى حين الولادة شيء من البزور البيضية في المبيض، ولا يبقى إلا مليون إلى مليوني خلية جنسية فقط.

تبقى البيضة في مرحلة الطور الأول من الانقسام المنصفي حتى قبيل البيض مباشرة ثم يستأنف الانقسام.

يحدد عدد الجريبات التي ستتابع تطورها في الدورة الطمثية الواحدة على نحو دقيق جداً يكفل حدوث هذه الدورات طوال فترة الإخصاب.

والظاهرة الأولى لتحول الجريبات البدئية إلى جريبات أولية هي نمو البيضة وتحول الخلايا الحبيبية المسطحة إلى خلايا حبيبية مكعبة، وتبدأ خلايا القراب الباطن theca interna التي تحيط بالجريب الآخذ بالتطور بالتشكل مع نمو الجريب الأولي، ويدل على تحول الجريب الأولي إلى الجريب الثانوي ظهور المنطقة الشفافة في البيضة وتشكل عدة طبقات محيطية من الخلايا المكعبة الحبيبية، وفي هذا



الشكل (٣)

الطور تبدأ الخلايا الحبيبية بتشكيل مستقبلات الهرمون محرض (منبه) الجريب FSH والإستراديول والإندروجين وتتواصل هذه الخلايا بعضها مع بعض بوساطة الموصلات الفجوية gap junctions.

التحول من الجريب البدئي إلى الجريب الأولي:

تتضمن هذه المرحلة تحول الخلايا الجسدية إلى خلايا مكعبة حبيبية،؛ وتكون طبقة من الخلايا القرابية من الخلايا السدوية المحيطية، وتتطلب هذه المراحل تآزر منبهات من البيضة والخلايا الجسدية والهرمون المضاد لمولر (AMH) anti mullerian hormone وعامل نمو الأرومة الليفية الأساسي (bFGF) basic fibroblast growth factor ومجموعة لجائن Kit ligand (KL) (**اللجائن جمع لجين تعريب** ligand **ومعناها: ١**- جزيء أو ذرة أو شاردة ترتبط بذرة أو جزيء آخر مركزي وتؤلف محيطه المباشر. ٢- جزيء يمكن أن يرتبط بمستقبل خلوي كالكاتيكولامين catecholamine مثلاً) وبروتين مكون العظم bone morphogenic protein (BMP).

وقد حُددت الجينات التي تنظم نمو المبيض وتكون الجريبات لدى الفئران. ومن الأمور الأساسية لنمو الجريبات نمواً طبيعياً وجود إشارات متبادلة بين البيضة والخلايا الجسدية المحيطة بها، مثال ذلك أن العامل المشتق من البيضة في خط الإنتاش oocyte-derived factor in the germline ضروري لتشكل الجريب الأساسي، والهرمون المضاد المولري AMH والأكتيفين activin المشتق من الخلايا الجسمية يحرض على تطور الجريب الأولي بدءاً من الجريب البدئي.

إن عامل النمو التمايزي (٩) المشتق من البيضة oocyte-derived growth differentiation factor (GDF9) ضروري لهجرة الخلايا قرب القراب إلى السطح الخارجي للجريب النامي، وهو ضروري كذلك لتشكيل الجريبات الثانوية، وكذلك مجموعة اللجائن KiTL وعامل الاستنساخ المتشعب (FoxL2)، كل هذه الجينات عناصر كامنة قد تؤدي لفشل المبيض الباكر في المرأة، وتبين أن الطفرة في جين FoxL2 الإنساني تسبب متلازمة تضيق الأجفان الإطراق - علاية الموق blepharophimosis ptosis epicanthus- الذي يترافق وفشل المبيض.

تطور الجريب الناضج:

توجه المراحل المبكرة من نمو الجريب عوامل داخل المبيض، في حين يتطلب النضج حتى الدرجة المطلوبة للبيض منبهات



الشكل (٤)

مختلطة من الـ FSH والـ LH. ويتطلب الوصول إلى الجريبات الثانوية من فضالة الكتلة الجريبية تأثير FSH المباشر. ويكوّن تراكم السائل الجريبي بين طبقات الخلايا الحبيبية غاراً antrum يقسم الخلايا الحبيبية نوعين متميزين وظيفياً: خلايا جدارية تحد جدار الجريب وخلايا ركمية cumulus تحيط بالبيضة. ويبرز جريب واحد مسيطر من كتلة الجريبات النامية بين اليومين الخامس والسادس من أول أيام الطمث وتتراجع معظم الجريبات الأخرى حتى الضمور.

وتتداخل في تكاثر الخلايا الحبيبية وتبدلات استجابة الـ FSH تأثيرات ذاتية داخلية كالأكتيفين activin والبروتين مكوّن العظم (٦) bone morphogenic protein 6 (BMP-6) مشتقة من الخلايا الحبيبية، وتأثيرات مفرزات خارجية لـ GDF-9 وBMP-15 وBMP-6 المشتقة من البيضة. وقد يفسر تعرض الجريبات المختلف لهذه العوامل سبب استجابة أحدها فقط كي ينمو حتى بلوغ طور قبيل البيض، ويمكن تمييز الجريب المسيطر بحجمه ووجود الخلايا الحبيبية المتكاثرة، والعدد الكبير من مستقبلات FSH وارتفاع فعالية الأروماتاز aromatase وكثافة الإستراديول والـ inhibin العالية في السائل الجريبي.

يكبر الجريب المسيطر بسرعة في اليومين الخامس والسادس قبل البيض مع تكاثر الخلايا الحبيبية وتراكم السائل الجريبي، ويحرض FSH مستقبلات LH في الخلايا الحبيبية، ويتحرك الجريب قبل البيض أو جريب دوغراف نحو محيط المبيض تهيئة للبيض، ويحرض تدفق LH استئناف الانقسام المنصفي وتوقف تكاثر الخلايا الحبيبية، كما يحرض السيكلوجيناز (٢) cycloogenase 2 (COX2) والبروستاغلاندين ومستقبلات البروجسترون، وكل هذا ضروري للبيض الذي يضم توسع الركام ويسيطر على انقذاف البيضة والسائل الجريبي، وتتحرض مسيرة التلوتن بـ LH بالتزامن مع توقف مثبطات التلوتن المشتقة من البيضة بما فيها GDF-9 وBMP-15 وBMP-6.

تنظيم عمل المبيض:

إفرازات الوطاء والنخامى:

تنشأ عصبونات الهرمون المطلق لموجهة الغدد التناسلية gonadotropin-releasing hormone (GnRH) من الخلايا الظهارية خارج الجملة العصبية وتهاجر - مبدئياً على طول العصبونات البصرية - إلى وسط قاعدة الوطاء، ويتبعثر قرابة ٧٠٠٠ عصبون GnRH في هذه القاعدة حيث يتصل مباشرة بشعريات الجملة البابية النخامية في النتوء المتوسط. يُفرز GnRH في الجملة البابية النخامية بنبضات خفيفة ويحرض بعض خلايا النخامى (١٠٪) على تركيب LH وFSH وإفرازهما.

وتتكون الاتصالات الوظيفية لعصبونات GnRH مع الجملة البابية في نهاية الثلث الأول من الحمل ويتماشى ذلك مع إنتاج موجهة الغدد التناسلية، وهكذا فإن محتويات الوطاء والنخامى وكذلك محتوى المبيض من الجهاز التناسلي تكون موجودة قبل الولادة، بيد أن المستوى العالي من الإستراديول والبروجيسترون المفرزين من المشيمة يكبت إفراز الهرمونات في الجنين.

وبعد الولادة وزوال الستروئيدات المشيمية يزداد مستوى الغونادوتروبين (الهرمون الموجه للغدد التناسلية) ويكون مستوى FSH في الإناث أعلى منه في الذكور، ويرافق ارتفاع FSH هذا تفعيل المبيض - يكشف بالفحص بالصدى - وزيادة مستوى الإنهيبين ب والإستراديول، وفي سن ١٢-٢٠ شهراً يكبت المحور التناسلي ثانية ويحدث دور همود نسبي يستمر حتى البلوغ.

وحين بدء البلوغ تحرض نبضات إفراز الـ GnRH النخامى على إنتاج الغونادوتروبين، وفي الأطوار الأولى من البلوغ يظهر إفراز FSH وLH في أثناء النوم فقط وحين يتطور البلوغ تحدث نبضات إفراز الغونادوتروبين خلال الليل والنهار. إن الآلية المسؤولة عن همود المحور التناسلي في أثناء الطفولة وعودته إلى النشاط في سن البلوغ ماتزال غير مفهومة بالكامل. تستجيب عصبونات GnRH في المهاد في وقت معاً لعوامل التحريض وعوامل النهي.

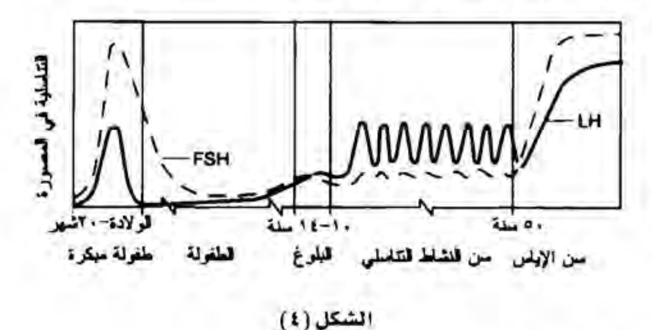
ويعتقد أن زيادة الحساسية من التأثيرات الناهية للستروئيدات القندية تتدخل في نهي إفراز الـ GnRH في أثناء الطفولة، وكذلك للشاردات الاستقلابية كاللبتين المشتق من الخلايا الدهنية شأن في الوظائف التناسلية. وقد أظهرت دراسات المريضات المصابات بقصور GnRH المعزول أن طفرات في جين protein- coupled receptor (54) تعوق حدوث البلوغ. ويشتق لجين هذا المستقبل والميتاستين metastin من ببتيدات الوالدين كيسببتين (١) Kisspeptin1 وهو محرض قوي لإطلاق الـ GnRH، ويبدو أن للميتاستين شأناً في حدوث البلوغ يؤكده شدة تنظيم استنساخ GPRS (1), Kiss (1) في الوطاء في زمن البلوغ، وقد يكون للجملة GPRS4/kiss شأن في تنظيم التلقيم الراجع في إفراز GnRH.

الستروئيدات المبيضية:

لا تخزن الخلايا المبيضية المنتجة للستروئيدات هذه الهرمونات وإنما تفرزها استجابة لتأثير FSH وLH في أثناء الدورات الطمثية الطبيعية.

إن تتابع المراحل والإنزيمات التي لها شأن في عمليات تركيب الهرمونات الستروئيدية متشابهة في المبيض والكظر والخصية، بيد أن الإنزيمات النوعية المطلوبة لتحفيز المراحل النوعية مجزاة وقد لا تكون غزيرة أو حتى لا تكون موجودة في نماذج الخلايا كلها. ففي الجريب المبيضي النامي يتطلب تركيب الإستروجين من الكولسترول تكاملاً شديداً بين الخلايا القرابية والخلايا الحبيبية وهو ما يدعى: نموذج الخليتين لتكوين الستروئيدات two-cell model for steroidogenesis. تبقى مستقبلات الـ FSH محصورة في الخلايا الحبيبية، في حين تبقى مستقبلات الـ LH في الخلايا القرابية حتى المراحل المتأخرة من تطور الجريب كما تبدو في هذه المراحل الخلايا الحبيبية أيضاً.

والخلايا القرابية المحيطة بالجراب موعاة بشدة وتستخدم الكولسترول - المشتق من البروتينات الشحمية lipoproteins الجوالة - نقطة بدئية لتركيب الإندروستينيديون androstenedione والتستوسيترون تحت سيطرة الـ LH، وينتقل الإندروستينيديون والتستوسيترون عبر الصفيحة القاعدية basal lamina نحو الخلايا الحبيبية التي لا تزود بالدم مباشرة، بيد أن جدر الخلايا الحبيبية غنية بالأروماتاز، وهي تنتج الإستراديول بتأثير الـ FSH، أول ستروئيد يفرز في الطور الجريبي للمبيض وأقوى الإستروجينات فعالية.

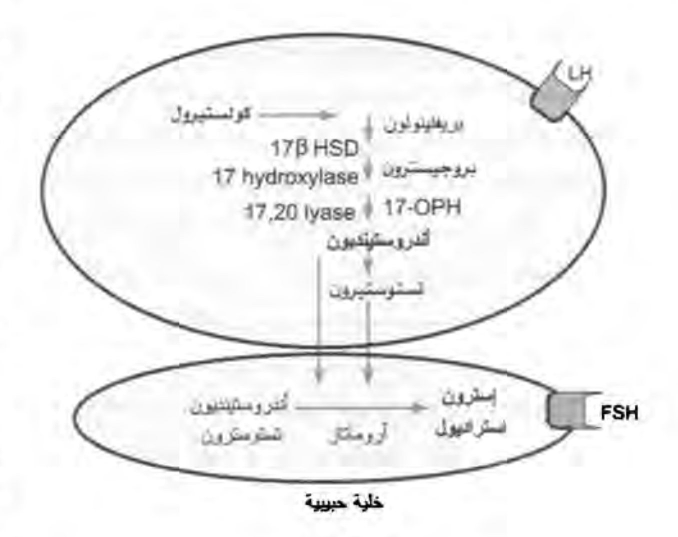


الشكل (٤)

يصب الإندروستينيديون المفرز من الخلايا القرابية، والتستوسيترون - على نحو أقل - في الدم المحيطي ويستقلبان في الجلد إلى dihydrotestosterone وفي النسيج الشحمي إلى إستروجينات، وتشبه خلايا سرة المبيض الخلالية وظيفياً خلايا لايديغ Leydig وتفرز كذلك الإندروجينات، ومع أن الخلايا السدوية تتكاثر تحت تأثير الإندروجينات (كما في متلازمة المبيض متعدد الكيسات) بيد أنها لا تفرز الإندروجينات.

يترافق تمزق الجريب حين البيض ونمو شبكة وعائية غنية تغذيها عوامل مكونة الأوعية كعامل granulose cell derived vascular endothelial growth facto (VEGF)، الأمر الذي

يسمح للذرات الكبيرة - مثل البروتينات الشحمية منخفضة الكثافة (L.D.L) - بالوصول إلى الخلايا الحبيبية والقرابية الملوتنة، وتنتج الخلايا اللوتينية القرابية الـ hydroxyprogesterone17 وهو مادة تتعطر بوساطة الخلايا الحبيبية الملوتنة.



الشكل (٦)

ومع أن معظم ما يفرزه الجسم الأصفر هو البروجستيرون فإنه يفرز كذلك الـ hydroxyprogesterone 17 والإستراديول.

والـ LH أساسي في بنية الجسم الأصفر الطبيعي وعمله، ولما كان الـ LH والـ HCG يرتبطان بمستقبل واحد فإن عمل LH في دعم الجسم الأصفر يمكن أن يستبدل به عمل الـ HCG في الأسابيع العشرة الأولى بعد الحمل، ومن الشائع استعمال الـ HCG لدعم الطور اللوتئيني في معالجة العقم.

أفعال الهرمونات الستيروئيدية:

لكل من الإستروجين والبروجيسترون شأن أساسي في التعبير عن الخصائص الأنثوية الثانوية في المرأة. يساعد الإستروجين على نمو جملة القنوات في الثدي في حين يعمل البروجيسترون على نمو غدده. وفي المسير التناسلي يكفل البروجستيرون إحداث وسط مناسب للإلقاح ودعم الحمل والولادة من خلال تبدلات متناغمة في بطانة الرحم وثخن مخاطية المهبل وسيولة مخاط العنق ونمو الرحم وتقلصها.

وينبه البروجيسترون الفعالية الإفرازية في مخاطية الرحم، ويزيد لزوجة مخاط العنق وينهي تقلصات الرحم، ولكل من الستروئيدين القندين شأن أساسي في التلقيم الراجع الإيجابي والسلبي لإفراز الغونادوتروبين، ويزيد البروجيسترون كذلك حرارة الجسم الأساسية ولذلك فإنه يستعمل سريرياً للدلالة على حدوث البيض.

ومعظم الإستروجينات والإندروجينات الجائلة في الدم مرتبطة بحامل بروتيني يكبح انتشارها في داخل الخلايا ويطيل أمد وجودها وكأنها مستودع، وتضم بروتينات الارتباط عالية الألفة الغلوبولين الرابط للهرمون الجنسي sex hormone-binding globulin (SHBG) الذي يربط الإندروجينات بعضها ببعض، كما تضم الغلوبولين الرابط للستروئيدات القشرية corticosteroid-binding (CBG) globulin الذي يربط كذلك البروجيسترون.

تسهم تبدلات مستويات ارتباط البروتين (بفعل الإنسولين والإندروجينات والإستروجينات) في إيجاد كميات عالية من التستوستيرون في متلازمة المبيض المتعدد الكيسات وفي كميات الإستروجين والبروجيسترون العالية في أثناء الحمل.

تعمل الإستروجينات بصورة أساسية بالارتباط بالمستقبلات النووية ومستقبلات الإستروجين (ER) أ وب، وهناك عوامل مساعدة مفعّلة ومثبطة تعدل فعل مستقبلات الإستروجين، وكل من نموذجي ER موجود في الوطاء والنخامى والمبيض وجهاز التناسل. ومع أن لكل من ERa و ERb نشاطاً وظيفياً متشابهاً؛ بيد أن هناك درجة عالية من النوعية ولاسيما في الدلالة على نوع الخلايا، فالـ ERa مثلاً يعمل في خلايا المبيض القرابية في حين يؤثر ERb في عمل الخلايا الحبيبية.

وثمة ما يدل على وجود إشارات غشائية البدء سببها الإستروجين، وهناك آليات لإشارات مماثلة من أجل البروجيسترون مع وجود آلية مماثلة للتنظيم عبر مستقبلات البروجيسترون a وb (PR) مشابهات البروتين، وكذلك هناك إشارات غشائية سريعة.

ببتيدات المبيض:

يفرز المبيض عدداً من الببتيدات هي:

١- **الإنهيبين:** استخلص أول مرة من السوائل القندية استناداً إلى نهيها إفراز الـ FSH من خلايا النخامى نهياً انتقائياً.

يتركب الإنهيبين من مثنوي مغاير heterodimer مؤلف من تحت الوحدة أ subunit a وتحت الوحدة ب subunit b، والوحدة ب نوعان: ب أ و ب ب (Ba، Bb) لذا يكون للإنهيبين نوعان هما: الإنهيبين أ والإنهيبين ب تبعاً لنوع تحت الوحدة ب المكونة الجزئية، ويفرز المبيض كلاً من الإنهيبين أ وب.

٢- **الأكتيفين:** يتكون جزءا هذا الهرمون من مثنوي متجانس homodimer من تحت الوحدات b التي تدخل في

تركيب الإنهيبين. يحرض هذا الهرمون تصنيع الـ FSH وإفرازه من النخامى. ينتمي كل من الإنهيبين والأكتيفين إلى عائلة الهرمونات المدعوة "عامل النمو ب المتبدل"TGF)b) transforming growth factor b التابعة لطائفة عوامل نمو الخلايا وتميزها.

٣- الفوليستاتين follistatin: ببتيد موحود (يتركب من وحدة جزئية واحدة) monomeric اكتشف في أثناء عمليات تنقية الإنهيبين مخبرياً. يثبط الفوليستاتين إفراز الـ FSH على نحو لا مباشر بارتباطه بالأكتيفين وتعطيله عمله المحرض على إفراز الـ FSH.

يفرز الإنهيبين ب من الخلايا الحبيبية الكائنة في الجريبات الغارية الصغيرة antral follicles، في حين يوجد الإنهيبين آ في كل من الخلايا الحبيبية والقرابية ويفرز من الجريبات المسيطرة dominant follicles، كما يوجد في الخلايا الحبيبية الملوتنة ويعد أحد مفرزات الجسم الأصفر المهمة.

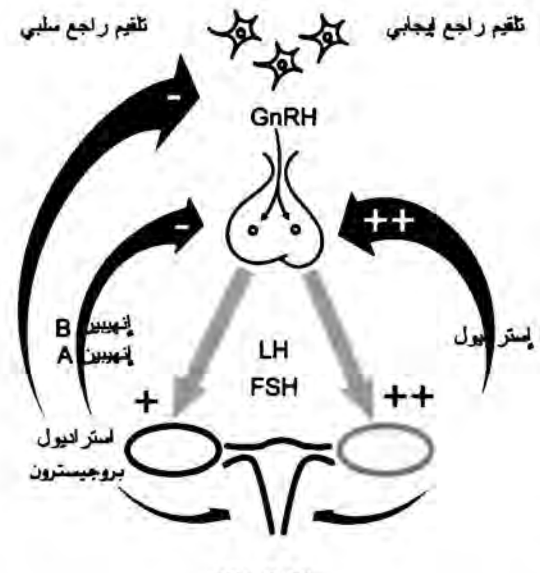
ومع أن الأكتيفين يفرز من المبيض فإن زيادة الفوليستاتين في المصل وارتباطه ارتباطاً غير عكوس بالأكتيفين يمنع تأثيره في تنظيم إفراز الـ FSH. ويبدو أن للأكتيفين تأثيراً صماوياً ونظير الصماوي autocrine paracrine في المبيض، وقد يكون له تأثير موضعي في النخامى لتعديل إنتاج الـ FSH.

٤- وللمادة المثبطة لقناة مولر mullerian- (MIS) inhibiting substance - التي تدعى كذلك الهرمون المضاد المولري **(AMH) anti-mullerian hormone** - شأن مهم في عمل المبيض، إضافة إلى شأنها المعروف منذ القديم في تنكس قناة مولر في الذكور.

تفرز هذه المادة من الخلايا الحبيبية وهي كالإنهيبين ب تدل على مقدار احتياطي المبيض، وقد تنهي تطور الجريب الابتدائي بنهيها إفراز الأروماتاز aromatase.

تكامل التأثيرات الهرمونية في الدورة الطمثية الطبيعية:

تنتظم التغيرات المتتابعة المؤدية إلى نضوج الوظائف التناسلية في الأنثى بسلسلة من عرى التلقيم الراجع الإيجابي والسلبي التي تؤثر في نبضات GnRH الإفرازية، وباستجابة النخامى لـ GnRH وبنسبة إفراز FSH وLH من النخامى. ويؤثر تواتر نبضات GnRH الإفرازية وسعتها في اختلاف تركيب LH وFSH وإفرازهما، فتواترها البطيء يزيد من تركيب FSH وزيادة سعتها يزيد من تركيب LH. يصنع الأكتيفين في كل من النخامى والخلايا الجريبية وهو يحرض تصنيع FSH وإفرازه من النخامى.



الشكل (٧)

ويثبط الإنهيبين عمل الأكتيفين بارتباطه بمستقبلاته ومنعه من الارتباط بها، ومع أن الإنهيبين يفرز من النخامى فإن الإنهيبين القندي هو المنبع الأساسي للتلقيم الراجع الناهي للـ FSH.

يعمل الجهاز التناسلي الأنثوي في معظم أطوار الدورة الطمثية بطريقة التلقيم الراجع السلبي المدرسية، فيثبط الإستراديول والبروجيسترون إفراز GnRH ويثبط الإنهيبين تصنيع FSH وإفرازه، وسيطرة FSH على التلقيم الراجع السلبي هذه ضرورية لنمو البيضة الواحدة الناضجة التي تدل على عمل جهاز الأنثى الطبيعي. وإضافة إلى سيطرة التلقيم الراجع السلبي هذا فإن الدورة الطمثية الطبيعية تخضع أيضاً لتأثير التلقيم الراجع الإيجابي لسورة الإستروجين لإحداث سورة exacerbation من الـ LH الأمر الضروري للإباضة من الجريب الناضج.

ومسيرة الإشارات العصبية التي تسير التلقيم الراجع السلبي الإستروجيني والتلقيم الراجع الإيجابي مازالت غير واضحة تماماً.

الطور الجريبي:

يتصف هذا الطور بنمو عدد من الجريبات الثانوية معاً ثم تميز واحد منها وتحوله إلى "الجريب المسيطر قبل البيض" dominant follicle، وتحدث هذه التبدلات وفق المراحل التالية:

● يبدأ الطور الجريبي منذ اليوم الأول للطمث، ويهيأ لحدوثه في الحقيقة في الأيام الأخيرة من الطور اللوتئيني؛ إذ يتناقص التلقيم الراجع السلبي للستروئيدات والإنهيبين

آ المفرزة من المبيض، مما يؤدي إلى زيادة إفراز FSH الذي يحرض عدداً من الجريبات المبيضية مؤذناً ببدء الطور الجريبي. وحين توصل العلم إلى أن ارتفاعاً بسيطاً في كمية FSH (تقدر بـ ٢٠٪ - ٣٠٪ من كميته الأصلية) يكفي لبدء الطور الجريبي؛ فإنه أمكن معرفة مدى حساسية الجريبات الكامنة وظيفياً لتأثيرات الـ FSH كي يبدأ تطورها ونموها.

● يبدأ النمو بتكاثر الخلايا الحبيبية الذي يؤدي إلى زيادة إفراز الإنهيبين ب من هذه الخلايا، ثم يتضافر عمل الإنهيبين ب وعمل الكميات المتزايدة من الإستراديول - وربما الإنهيبين آ معها - لتثبيط إفراز الـ FSH من النخامى، الأمر الذي يؤدي إلى انتقاء جريب واحد فقط - على الأغلب - من مجموعة الجريبات الآخذة بالنمو لكي يتابع تطوره حتى طور ما قبل البيض. ويفسر هذا كثرة حدوث الحمول المتعددة في المتقدمات بالسن اللواتي يزيد إفراز FSH فيهن عادة، وكذلك يفسر حدوث الحمول المتعددة حين استعمال FSH دوائياً لتحريض الإباضة لمعالجة بعض حالات العقم، كما تدل هاتان الحالتان السريريتان على أهمية التلقيم الراجع السلبي لإفراز FSH في نمو جريب واحد فقط قبل البيض.

● ومع تطور الجريب المسيطر يزيد إفراز كل من الإنهيبين آ والإستراديول وتظهر مستقبلات LH في خلاياه، وتؤدي زيادة كمية الإستراديول إلى حدوث التغيرات النوعية لهذا الطور في بطانة الرحم، كما تؤثر كمية الإستراديول المتزايدة بتلقيم راجع إيجابي في النخامى يؤدي إلى حدوث سورة من إفراز LH وسورة أخف من إفراز FSH مما يؤدي إلى حدوث البيض وإلى بدء تلوتن الخلايا الحبيبية.

الطور اللوتئيني:

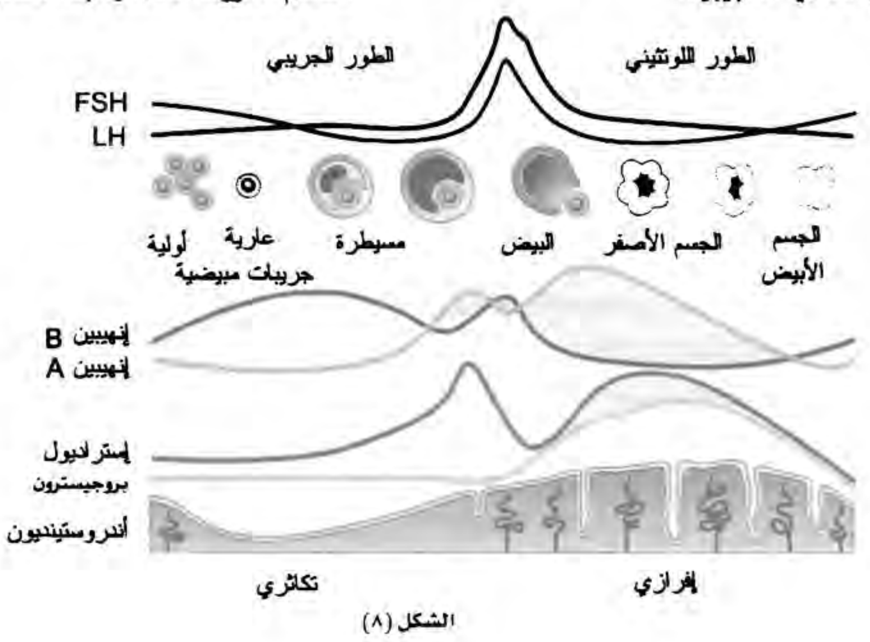
يبدأ الطور اللوتئيني بعد تمزق الجريب المسيطر وانقذاف البيضة، تتابع الخلايا الحبيبية الملوتنة تصنيع الإستراديول - بوساطة إنزيم الأروماتاز aromatase - من الإندروجينات المصنعة في الخلايا القرابية، كما تبدأ في هذه المرحلة بتصنيع البروجيسترون والإنهيبين آ.

يتضافر عمل البروجيسترون والإستراديول لإحداث التغيرات النوعية في بطانة الرحم، وهي التغيرات الضرورية لتهيئة البطانة لتعشيش البيضة الملقحة. يعتمد نمو الجسم الأصفر على تحريض LH ولكن نموه محدود الأجل لأن حساسية خلاياه لتحريض الـ LH تتلاشى مع الزمن. ويؤدي ضمور الجسم الأصفر إلى نقص تأثير مفرزاته في بطانة الرحم، وتؤدي الالتهابات أو نقص الأكسجة ونقص التروية الموضعية الناجم عن انخفاض البروجيسترون إلى تغيرات في أوعية بطانة الرحم وإلى إفراز السيتوكين cytokine وتموت الخلايا وانطراح بطانة الرحم وحدوث الطمث.

أما إذا تلقحت البيضة فإن الـ hCG المفرز من الخلايا المغذية يرتبط بمستقبلات الـ LH في خلايا الجسم الأصفر ويحرضه على متابعة نموه وعلى استمرار إفرازه الهرمونات الستروئيدية، وللجسم الأصفر عندها شأن هرموني مهم في الحفاظ على نمو بطانة الرحم في أثناء الأسابيع الستة حتى العشرة الأولى من الحمل، ثم تنتقل هذه الوظيفة إلى المشيمة ومفرزاتها الهرمونية.

تحري وظيفة المبيض سريرياً ومخبرياً:

تنتظم الدورات الطمثية بعد سنتين حتى أربع سنوات



الشكل (٨)

من حدوث الطمث الأول (البلوغ)، ومن الشائع في هذه الفترة أن تكون الدورات لا بيضية أو غير منتظمة.

يحسب طول الدورات الطمثية سريرياً بدءاً من اليوم الأول من أيام الطمث إلى اليوم الأول من أيام الطمث الذي يليه، وهو نحو ٢٨ يوماً ويختلف من امرأة إلى أخرى بين ٢٥ و٣٥ يوماً، وقد يختلف طول الدورات الطمثية في المرأة الصحيحة نفسها بما لا يزيد عن يومين زيادة أو نقصاً. والغالب أن يكون طول الطور البروجيستروني ثابتاً يرواح بين ١٢ و١٤ يوماً، وينجم اختلاف أطوال الدورات عن اختلاف أطوال الطور الجريبي فيها.

تختلف مدة الطمث في الدورات البيضية بين ٤ و٦ أيام، وتنقص هذه المدة مع تقدم السن، فالدورة الطمثية في امرأة تبلغ الخامسة والثلاثين من العمر أقصر مما كانت عليه حين كانت هذه المرأة أصغر سناً. ويكثر كذلك تواتر الدورات اللابيضية كلما اقتربت المرأة من سن اليأس، كما يضطرب طمثها.

تعد كل امرأة ذات دورات طمثية منتظمة لا يختلف عدد أيام دوراتها أكثر من أربعة أيام امرأة ذات دورات بيضية، وهناك مع ذلك علامات سريرية أخرى تنبئ بحدوث البيض: فيعاني بعض النساء حسَّ الثقل في الحوض في منتصف الدورة؛ يظن أنه ناجم عن تمدد الجريب المسيطر حين الإباضة تمدداً سريعاً، ويعاني بعضهن أعراضاً أخرى تبدأ قبل بضعة أيام من ظهور الطمث كالشعور بالانتفاخ، وفرط حساسية الثديين واشتهاء بعض الأطعمة، ولكن غياب هذه الأعراض السريرية لا ينفي حدوث البيض.

وعدا هذا هناك اختبارات لتحري البيض منها:

● ارتفاع كمية البروجيسترون في مصل الدم أكثر من ٥ نانو غرم/مل قبل اليوم السابع من حدوث الطمث المرتقب.

● ارتفاع حرارة الجسم الأساسية أكثر من ٠,٢٤° في النصف الثاني من الدورة الطمثية؛ بسبب فعل البروجيسترون الرافع للحرارة.

● تقصي سورة LH بقياس كميته المطروحة في البول، ويُعتمد هذا الفحص للتوفيق بين توقيت المناسبات الجنسية وحدوث البيض لزيادة احتمال الإخصاب: لأن البيض يحدث بعد ٣٦ ساعة تقريباً من حدوث هذه السورة.

● الفحص بالصدى ورؤية الجريب المنفجر من المبيض، وبتحري تغيرات ثخن مخاطية الرحم بعد البيض.

البلوغ:

تطور البلوغ الطبيعي في الفتاة:

يتأخر حدوث الطمث الأول عن مجموعة معالم النمو التي تدل على تطور البلوغ الطبيعي. فالطمث الأول يسبقه ظهور أشعار العانة ثم أشعار الإبطين نتيجة تنبه المنطقة الشبكية zona reticularis في الكظر: وارتفاع المفرزات الكظرية الذكرية ولاسيما الديهيدروابي أندروستيرون (DHEA) dehydroepiandrosterone، وسبب تنبه الكظر غير معلوم وقد تكون زيادة شعر كتلة الجسم ولعوامل أخرى داخل الرحم. ويسبق الطمث كذلك نمو الثديين الشديد الحساسية للمقادير القليلة جداً من الإستروجين الناجم عن الاستقلاب المحيطي والإندروجينات الكظرية والمستويات القليلة من الإستروجين المفرز من المبيض في الأطوار المبكرة من النضج البلوغي. يسبق نمو الثديين ظهور شعر العانة وشعر الإبطين في نحو ٦٠٪ من الفتيات، والفاصل بين بدء نمو الثديين وظهور الطمث نحو سنتين. وقد لوحظ تدني سن ظهور البلوغ في القرن الماضي ويعزى ذلك إلى تحسن التغذية، وهناك علاقة بين زيادة شحوم الجسم والنضوج الجنسي المبكر في الفتيات.

يبدو الطمث الأول في الولايات المتحدة بسن ١٢,٥ وسطياً، وتتعلق كثير من تبدلات زمن البلوغ بعوامل وراثية، وتختلف باختلاف الأجناس كما يبدو في الجدول (١).

وتحدث تبدلات هرمونية مهمة أخرى بالتزامن مع البلوغ. فيرتفع مستوى هرمون النمو GH باكراً في البلوغ، يتفق قسمياً وزيادة إفراز الإستروجين، ويزيد GH إفراز GF-1 الذي

	بدء نمو الثديين وأشعار العانة	سن ذروة نمو الأشعار	سن البلوغ	نهاية نمو الثديين والأشعار	ذروة البلوغ
القوقازيين	١٠,٢	١١,٩	١٢,٦	١٤,٣	١٧,١
الأمريكيين من أصل إفريقي	٩,٦	١١,٥	١٢	١٣,٦	١٦,٥

الجدول (١)

يعزز خط النمو. وسير النمو على العموم أقل ظهوراً في الإناث منه في الذكور، ويقف سير النمو أخيراً بانغلاق المشاشات في العظام الطويلة نتيجة التعرض المديد للإستروجين، ويترافق البلوغ أيضاً ومقاومة متوسطة الشدة للإنسولين.

اضطرابات البلوغ:

قد يحدث البلوغ قبل أوانه أو بعد أوانه ولكل من هذين أسبابه وأعراضه.

١- البلوغ المبكر:

عرف البلوغ المبكر بأنه نمو الصفات الأنثوية الثانوية قبل سن الثامنة في الفتيات استناداً إلى المعلومات المعطاة من قبل مارشال وتانر Marshall and Tanner في البنات الإنكليزيات عام ١٩٦٠، وأدت الدراسات الحديثة إلى القول بالبلوغ المبكر إذا بدا نمو الثديين أو أشعار العانة قبل سن السابعة من العمر في البنات القوقازيات أو قبل ست سنوات من العمر في البنات الأمريكيات من أصل إفريقي.

والغالب أن يكون البلوغ المبكر من منشأ مركزي (ينظر الجدول٢) ينجم عن تفعيل المحور الوطائي النخامي المبيضي باكراً، ويتصف بإفراز LH النبضاني وتحسن استجابة الـ LH وFSH لـ GnRH الخارجي المنشأ (٢-٣ مرات) (الجدول٣). والتبكير الحقيقي يتصف بتقدم السن العظمي أكثر من (SD2) وقصة زيادة نمو حديثة وتقدم الصفات الجنسية الثانوية الوصفية. والبلوغ المبكر بسبب مركزي في الفتيات مجهول السبب في نحو ٨٥٪ من الحالات، ومع ذلك يجب التفكير بالأمراض العصبية الواردة في الجدول (٢).

ويعد الهرمون المطلق لموجهة الغدد التناسلية GnRH - التي تحرض إزالة تحسس النخامى - حجر الأساس في المعالجة فهي تمنع انغلاق المشاشات الباكر فتصل الفتاة إلى الطول الطبيعي حين البلوغ، كما أنها فعالة في تدبير التداعيات النفسية الاجتماعية للبلوغ المبكر.

وليس للمحور الوطائي - النخامي - المبيضي عمل في البلوغ المبكر المحيطي المنشأ. وإنما يتصف بتوقف فعل الغونادوتروبين بوجود مقادير مرتفعة من الإستراديول، وتكون معالجته بتدبير الاضطرابات المؤدية إليه (**الجدول٢**) وتحديد فعل الستروئيدات القندية باستعمال مثبطات الأروماتاز، ومثبطات صانعات الستروئيدات ومثبطات

مركزية (متعلقة بـ GnRH)	محيطية (مستقلة عن GnRH)
مجهولة السبب	فرط تنسج الكظر الخلقي
أورام الجملة العصبية المركزية	الأورام المنتجة للإستروجين
الورم العابي hamartoma	أورام الكظر
الورم النجمي astrocytoma	أورام المبيض
ورم غدي عضلي adenomyoma	الأورام المفرزة للغونادوتروبين HCG
ورم دبقي glioma	التعرض الخارجي للإستروجين أو الإندروجين
ورم إنتاشي germinoma	متلازمة ماكيون- ألبرايت McCune-Albright syndrome
أخماج عصبية مركزية	متلازمة فرط الأروماتاز
رضوض الرأس	
أسباب دوائية	
الإشعاع	
المعالجة الكيميائية	
أسباب جراحية	
تشوهات الجهاز العصبي المركزي	
كيسات عنكبوتية أو فوق السرير	
خلل تنسج الحاجز البصري	
موه الدماغ	

الجدول (٢) التشخيص التفريقي للبلوغ المبكر

اختبارات المسح الأولية	مبكر	متأخر
القصة والفحص الفيزيائي	×	×
تقدير نمو الأشعار	×	×
السن العظمية	×	×
LH. FSH	×	×
إستراديول، تستوستيرون	×	×
DHEAS	×	×
١٧. هيدروكسي بروجيسترون	×	×
TSH .T4	×	×
تعداد الدم الكامل		×
سرعة التثفل. البروتين المتفاعل- C-reactive protein C		×
الشوارد. وظيفة الكلية		×
إنزيمات الكبد		×
IGF-1. IGFBP3		×
تحليل البول		×
اختبارات المسح الثانوية		
مسح الحوض بالصدى	×	×
فحص الرأس بالرنين	×	×
B-hCG	×	
اختبار التحريض بـ GnRH/agonist	×	×
اختبار التحريض بـ ACTH	×	
آفات المثانة الخمجية	×	×
الآفات البطنية		×
البرولاكتين		×
النمط النووي karyotype		×

الجدول (٣) تشخيص البلوغ المبكر والبلوغ المتأخر

مستقبلات الإستروجين.

ومن المهم معرفة أن البلوغ المبكر المركزي المنشأ قد يحدث في الفتيات المصابات بآفات محيطية سابقة تؤدي إليه كما في متلازمة ماكيون - ألبرايت McCune-Albright syndrome وفرط تنسج الكظر الخلقي.

وهناك أنواع ناقصة أو متقطعة للبلوغ المبكر، مثل ذلك

أن نمو الثديين المبكر قد يحدث في بنات قبل السنة الثانية من العمر مع توقفها عن النمو بعد ذلك، ومن دون تقدم يذكر في العمر العظمي وفي إنتاج الأندروجين وفي نسبة الطول. وقد يحدث البلوغ المبكر كظري المنشأ مع عدم تقدم بقية مظاهر البلوغ، ولكن يجب تمييزه من الطفرة المتأخرة لفرط التنسج الكظري الخلقي والأورام الإندروجينية الإفراز. وقد يترافق البلوغ المبكر كظري المنشأ والبدانة وفرط إنسولين الدم والتعرض بعد ذلك للإصابة بمتلازمة المبيض متعدد الكيسات.

٢- البلوغ المتأخر:

يعرف البلوغ المتأخر بأنه غياب الصفات الجنسية الثانوية الوصفية في الفتاة التي بلغت ١٣ سنة من العمر (**الجدول٤**).

ومنشأ تأخر البلوغ مبيضي في ٢٥-٤٠٪ من الحالات وهي تشكل معظم الحالات بإضافة متلازمة تورنر Turner.

ويشمل قصور الأقناد بقصور موجهات القند الوظيفي والأمراض الجهازية كثيراً من السببيات المختلفة بما فيها أمراض البطن وأمراض الكلى المزمنة وأمراض الغدد الصم كالسكري وقصور الدرق.

ويبدو أن البنات هنَّ أكثر تأثراً بالاضطرابات التي تنجم عن التمارين الرياضية والحمية واضطرابات التغذية، وتؤدي هذه الأسباب العكوسة إلى نحو ٢٥٪ من حالات تأخر البلوغ في البنات. والقصور القندي بقصور موجهات القند في الإناث أو الذكور قد يحدث عن طفرات جينات عديدة مختلفة أو مجموعة من الجينات، ومع أن الأسباب العصبية التشريحية لتأخر البلوغ أقل في الإناث مما هي في الذكور: فمن المهم التأكد أنها ليست سبب قصور الأقناد بقصور موجهات القند.

وسائل منع الحمل الهرمونية:

١- حبوب منع الحمل:

حبوب منع الحمل حبوب تؤخذ بطريق الفم تحوي الستروئيدات التي يفرزها المبيض بمقادير قليلة مدروسة توقف البيض. بدئ باستعمال هذه الحبوب عام ١٩٦٠ وانتشر استعمالها بسرعة حتى أصبحت أكثر وسائل منع الحمل انتشاراً لسهولة استعمالها وارتفاع جدواها. وهي عدا إيقافها البيض تمنع الحمل بآليات أخرى منها: أ- تبديل طبيعة مخاط عنق الرحم الكثير السيولة في زمن البيض إلى سائل مخاطي خلوي لزج ثخين يحول دون دخول النطف إلى جوف الرحم. ب- إحداث تبدلات غدية في بطانة الرحم تجعله غير مهيأ لتلقي البيضة الملقحة وتغذيتها لو حدث الإلقاح فعلاً.

تتركب الحبوب من الإستروجين الصنعي و"البروجستين" والإستروجين المستعمل هو الإتنيل إستراديول ethinyl etradiol أو المسترانول mestranol الذي يستقلب إلى الإتنيل إستراديول، أما البروجستينات فقد استعمل منها تراكيب مختلفة مثل norethindrone ومشتقاته، والتأثيرات المذكرة للمقادير القليلة من الـ norgestimate والبروجستينات الحديثة مثل الـ desogestrel والـ gestodene والـ drospirenone ضعيفة، في حين يبدو التأثير المذكر لـ levonorgestrel قوياً، لذلك يجب لذلك اجتناب استعماله في المصابات بفرط الإندروجين.

لحبوب منع الحمل ثلاثة أنواع:

أ- الحبوب المزيجة: المؤلفة من الإستروجينات والبروجيسترونات بنسب وكميات ثابتة وهي الأكثر جدوى. تؤخذ حبة واحدة كل يوم بدءاً من اليوم الخامس للطمث مدة ٢١ يوماً، ثم يوقف استعمالها فيأتي الطمث (نزف الحرمان) بعد يومين أو ثلاثة أيام.

ب- الحبوب المختلفة التركيب المتتالية التأثير: فيها حبوب تحوي الإستروجين فحسب، تؤخذ ١٤ يوماً بدءاً من خامس أيام الطمث، وحبوب تحوي البروجيسترونات فحسب، تؤخذ بعد الحبوب الأولى مباشرة مدة ٥ - ٧ أيام، ثم يوقف استعمال الحبوب أو تؤخذ حبوب غفل أو تحوي الحديد مدة ٧ أيام يحدث خلالها نزف الحرمان (الطمث).

ج- الحبوب التي تحوي المواد البروجيسترونية التأثير فقط، وتؤخذ كالحبوب الأولى من خامس أيام الدورة مدة ثلاثة أسابيع.

ويستعمل في الولايات المتحدة حديثاً نوعان من مانعات الحمل الفموية:

حبوب الـ **Seasonale** التي تستعمل ٨٤ يوماً ثم تستعمل بعدها حبوب غفل مدة ٧ أيام، وحبوب الـ **Lybrel** التي تحوي ٩٠ ميكروغراماً من الـ levonorgestrel و٢٠ ميكروغراماً من الإتنيل إستراديول، وقد يراوح مقدار الأتنيل استراديول بين ٢٠ و٥٠ ميكروغراماً واستطبابات الحبوب التي تحوي ٥٠ ميكروغراماً نادرة، ومعظم الحبوب تحوي ٣٥ ميكروغراماً فقط، وقد خفضت المقادير القليلة من كل من الإستروجين والبروجيسترون في الجيلين الثاني والثالث من الحبوب كلاً من الآثار الجانبية والمخاطر الناجمة عن استعمال حبوب منع الحمل. وعلى مستعملات الحبوب الحذر من نسيان استعمالها مما قد يؤدي إلى حدوث الإباضة.

أما **الآثار الجانبية لاستعمال الحبوب فتشمل:** النزف

فرط موجهات القند:
١- مبيضية: ● متلازمة تورنر. ● خلل تنسج الأقناد. ● معالجة كيميائية أو شعاعية. ● وجود الغالاكتوز في الدم galactosemia. ● التهاب المبيض المناعي الذاتي. ● فرط تنسج شحماني خلقي. **٢- اضطرابات الإنزيمات المولدة للستروئيدات:** ● قصور 17-a hydroxylase. ● قصور الأروماتاز. **٣- طفرات مستقبلات الغونادوتروبين:** FSHR. LHR. FSHb. **٤- متلازمة مقاومة الإندروجين.**
قصور موجهات القند:
١- وراثية: **- متلازمات مهادية:** ● مستقبلات leptin/leptin. ● HESX1 سوء تصنع السبيل البصري ● PC1 قالب طليعة الهرمون. **- متلازمة IHH ومتلازمة كاليمان:** ● KAL. FGFR1 ● GPR45. GnRHR **٢- اضطراب نمو النخامى ووظائفها:** PROP1 **٣ - أورام الجملة العصبية المركزية/ والاضطرابات الارتشاحية:** ● ورم قحفي بلعومي craniopharyngioma. ● ورم نجمي، ورم انتاشي، ورم دبقي. ● ورم برولاكتيني، أورام نخامية أخرى. ● ورم المنسجات histiocytosis x. **٤- معالجة كيميائية أو شعاعية.** **٥- وظيفية:** ● الآفات المزمنة. ● سوء التغذية. ● التمارين العنيفة. ● اضطرابات التغذية.
الجدول (٤) التشخيص التفريقي للبلوغ المتأخر

الناجم عن حرمان الاستعمال، وانقطاع الطمث، واحتقان الأثداء، وزيادة الوزن. والحبوب الحاوية على مقادير قليلة جداً من البروجستين فقط أقل فعلاً في منع الحمل، وقد يحدث الحمل حين استعمالها بنسبة ٢-٧ في (١٠٠) امرأة، ويجب أن يقتصر استعمالها على النساء المصابات بآفة قلبية وعائية، واللواتي لا يتحملن المحضرات الأستروجينية.

مضادات استطباب مانعات الحمل الفموية:

أ- المطلقة:

- حوادث خثرية سابقة أو نشبة.
- ورم معتمد على الإستروجين.
- مرض كبدي فعال.
- الحمل.
- نزف رحمي شاذ غير مشخص.
- فرط الشحوم الثلاثية.
- سن المرأة فوق (٣٥) والنساء المدخنات بشراهة (أكثر من ١٥ لفافة في اليوم).

ب- النسبية:

- ارتفاع الضغط الشرياني.
- النساء المعالجات بأدوية مضادة للاختلاج.

الآثار الناجمة عن استعمال حبوب منع الحمل:

أ- تزيد من أخطار:

- **أمراض القلب الإكليلية**، وتزيد فقط في المدخنات اللواتي يزيد عمرهن على (٣٥) سنة، ولا علاقة لها بنوع البروجيسترون.
- **ارتفاع الضغط الشرياني:** الخطر النسبي (١,٨) (في المستعملات حالياً) و(١,٢) في المستعملات سابقاً.
- **الخثرات الوريدية:** الخطر النسبي ٤ تقريباً. وتلاحظ الزيادة في عامل لايدن Leiden أو في طفرات جين البروترومبين.
- **النشبة:** تزداد حين تجتمع مع ارتفاع الضغط فحسب، والعلاقة غير واضحة بالشقيقة.
- **خثرات الأوردة الدماغية:** الخطر النسبي ١٣-١٥ تقريباً. وتترافق وطفرة جين البروترومبين.
- **سرطان عنق الرحم:** الخطر النسبي ٢-٤.

ب- تنقص من أخطار:

- **سرطان المبيض:** ينقص خطر الإصابة به ٥٠٪.
- **سرطان بطانة الرحم:** ينقص خطر الإصابة به ٤٠٪.

٢- طرائق جديدة:

أ- اللصاقات الأسبوعية مانعة الحمل Ortho Evra: تشبه بتأثيرها حبوب منع الحمل، يعادل فعل الإستروجين الذي يتحرر منها فعل (٤٠) ميكروغراماً من الإتنيل إستراديول الموجود في حبوب منع الحمل، مما يحتمل معه خطر حدوث الصمات الخثرية الوريدية، ولذلك يجب الموازنة بين جدواها وخطرها حين استعمالها للنساء اللواتي لا يستطعن استعمال وسائل منع حمل أخرى ناجحة.

جدوى اللصاقات أقل في اللواتي يزيد وزنهن على ٩٠ كيلوغراماً، وقد تكون كمية الطمث في مستعملاتها أقل مما في غيرهن، وقد يفشل التصاق اللصاقة بنسبة ٢٪ كما قد تحدث ارتكاسات جلدية مكان اللصاقة بالنسبة نفسها.

ب- الحقن الشهرية الإستروجينية البروجيسترونية مانعة الحمل (Lunelle): قوية التأثير ونسبة فشلها في السنة الأولى أقل من ٢,٠٪ ولكن تأثيرها قد يقل في البدينات، وقد تصاب مستعملاتها بنزوف غير منتظمة تقل مع مرور الوقت، وتعود الخصوبة سريعاً بعد إيقاف استعمالها.

ج- الحلقات المهبلية الشهرية nuva ring: تأثيرها قوي، تترك في موضعها في أثناء المناسبات التناسلية، ونسبة فشلها في السنة ٠,٧٪، تعود الإباضة في الدورة الطمثية التالية لنزعها.

٣- مانعات الحمل طويلة الأمد:

مبدأ فعل مانعات الحمل البروجيسترونية طويلة الأمد Depo- Provera هو تثبيط الإباضة وإحداثها تغيرات في البطانة الرحمية والمخاط العنقي ينجم عنه انخفاض القدرة على نقل النطف وعلى التعشيش. يحقن المستحضر في العضل ويستمر فعله ثلاثة أشهر. وقد تتأخر عودة الخصوبة بعد إيقاف استعماله حتى ١٢-١٨ شهراً، وأكثر **التأثيرات السيئة** حدوثاً حين استعماله هي: انقطاع الطمث والنزوف الشاذة والبدانة، ومن تأثيراته السيئة زيادة حوادث أمراض المرارة ونقص الكثافة العظمية، ومن ميزاته ما لوحظ من نقص حوادث الخثرات الشريانية والوريدية.

٤- منع الحمل بعد الجماع:

تقي طرائق استعمال مانعات الحمل بعد المناسبات الجنسية من حدوث التعشيش أو تسبب تراجع الجسم الأصفر، وتأثيرها جيد جداً إذا استعملت على نحو صحيح. تؤدي المناسبات الجنسية غير المراقبة - بقطع النظر عن زمن حدوثها من الدورة الطمثية - إلى حدوث الحمل بنسبة ٨٪ وتنخفض هذه النسبة إلى ٢٪ إذا استعملت وسيلة منع الحمل في فترة ٧٢ ساعة بعد المناسبة.

ومن المستحضرات المستعملة لهذه الغاية: الـ Ovral (حبتان بفاصلة ١٢ ساعة) وLo Ovral (٤ حبات بفاصلة ١٢ ساعة) وPreveng (٥٠ ملغ إتنيل إستراديول و٢٥, ٠ ملغlevonorgestrel) وPlan B (٧٥, ٠ ملغ levonorgestrel).

ومن الشائع حدوث التأثيرات الجانبية مع هذه المقادير العالية من الهرمونات وتتضمن الغثيان والقياء وألم الأثداء.

وتبين من دراسات حديثة أن ٦٠٠ ملغ من مادة الـ(Ru 486) mifepristone (وهو مضاد مستقبلات البروجيسترون) يساوي فعلها أو يزيد على فعل المعالجات الهرمونية لمنع الحمل بعد المناسبات، وتأثيراته الجانبية أقل. ويتوافر هذا الدواء الآن باسم Mifeprex الذي يمكن استعماله مع الميزوبروستول misoprostol (وهو بروستاغلاندين E1 الصنعي) أو من دون ذلك.

أمراض المبيض - مرحلة سن الإياس

محمد حسن حتاحت

الإياس هو انقطاع الطمث الدائم لتوقف الجريبات المبيضية عن العمل. يشخص الإياس على نحو راجع بمرور ١٢ شهراً على انقطاع الدورة. ويختلف متوسط عمر النساء في بلوغ سن الإياس باختلاف البيئات وهو في الولايات المتحدة الأمريكية مثلاً ٥١ عاماً.

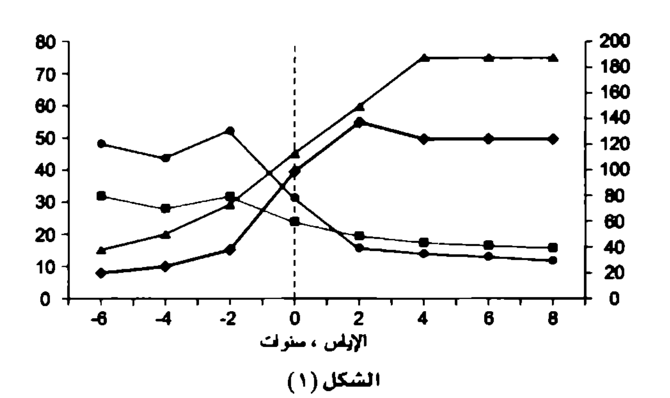
أما مرحلة ما قبل الإياس فتشير إلى الفترة الزمنية التي تسبق الإياس عندما تتلاشى القدرة على الإنجاب ويزيد عدم انتظام الدورة الشهرية، وتمتد حتى السنة الأولى بعد توقف الطمث. إن بداية ما قبل الإياس تسبق آخر طمث بسنتين إلى ثماني سنوات، ومدتها المتوسطة ٤ سنوات. ويقصر التدخين مدة الانتقال إلى الإياس بمقدار سنتين.

ومع أن فترة ما قبل الإياس وفترة ما بعد الإياس تشتركان في العديد من الأعراض، ولكن الفيزيولوجيا والتدبير السريري مختلف في كل منهما. فقد أصبحت مانعات الحمل منخفضة الجرعة العلاج الرئيس لفترة ما قبل الإياس، في حين يعد العلاج الهرموني التعويضي الطريقة الشائعة لتخفيف الأعراض المصاحبة لما بعد انقطاع الطمث.

مرحلة ما قبل الإياس:

الفيزيولوجيا:

تنخفض كتلة المبيض ويتراجع الإخصاب بحدة بعد سن ٣٥ عاماً، ويحدث هذا الأمر بسرعة أكبر في مرحلة ما قبل الإياس: ويتناقص عدد الجريبات الأولية باستمرار منذ الولادة، ويستمر حتى الإياس. تنقص في مرحلة ما قبل الإياس المدة الفاصلة بين الطموث (بمعدل ٣ أيام)، بسبب قصر المرحلة الجريبية. يرتفع تركيز الهرمون المنبه للجريبات FSH بسبب تراجع إنتاج الجريبات وانخفاض إفراز هرمون الإنهيبين inhibin. وفي حين يستمر ارتفاع تركيز FSH



الشكل (١)

وانخفاض تركيز الإستراديول في مرحلة الإياس: فإن مرحلة ما قبل الإياس تتميز بعدم انتظام هذه التغيرات في تراكيز الهرمونات المذكورة وتأرجح قيمها.

وقد ينجم عن هيمنة الدورات اللا إباضية زيادة تركيز الإستروجين وانخفاض تركيز البروجيسترون، وتفسر هذه الحالة زيادة حدوث فرط تنسج بطانة الرحم hyperplasia وسرطاناتها، عدا تشكل السليلات الرحمية polyps والأورام العضلية الملس الرحمية fibroma الحميدة في سن ما حول الإياس.

بالانتقال مما قبل الإياس إلى الإياس تنخفض تراكيز الإستراديول بشدة، في حين تبقى تراكيز الإسترون طبيعية نسبياً، ويعكس هذا تأثير إنزيم الأروماتاز aromatase في الأنسجة المحيطية التي تحول الهرمونات الذكرية الكظرية والمبيضية إلى إسترون. ويرتفع تركيز FSH أكثر من تركيز LH نسبياً بسبب غياب إفراز هرمون الإنهيبين؛ إضافة إلى زوال التلقيم الراجع الإستروجيني.

الفحوص المخبرية المشخصة:

يعد قياس FSH والإستراديول مشعراً تشخيصياً ناقصاً وغير دقيق في النساء اللواتي يحضن في مرحلة ما حول الإياس: بسبب الاختلافات الكبيرة في تركيز هذين الهرمونين، وعلى كل حال ينفي وجود تركيز FSH طبيعي أو منخفض في المرحلة الجريبية الباكرة من الدورة الشهرية تشخيص ما قبل الإياس. يساعد قياس FSH كذلك على تقدير القابلية للإنجاب؛ فالتراكيز ٢٠ ميلي وحدة دولية/مل تشير إلى قابلية جيدة للإنجاب، والتراكيز بين ٢٠ و٣٠ ميلي وحدة دولية/مل تشير إلى قابلية متوسطة، أما التراكيز فوق ٣٠ فتشير إلى قابلية ضئيلة وذلك باعتماد قياس FSH في اليوم الثالث من الدورة.

الأعراض:

من الصعب ربط الأعراض التي تظهر في منتصف الحياة بهرم المبيضين أو بالتغيرات المشاهدة على الجسم بتقدم العمر، ولكن هناك أدلة قوية على أن الانتقال إلى الإياس يسبب الهبات الساخنة والتعرق الليلي وعدم انتظام الطمث وجفاف المهبل، وأدلة أقل قوة على أنه يسبب اضطرابات نوم لدى بعض النساء. ولا يوجد دليل كافٍ أو ثابت على أن تقدم المبيضين في السن يسبب تذبذب المزاج والاكتئاب واضطراب

التركيز والذاكرة وأعراضاً جسدية من منشأ نفسي، إضافة إلى عدم التحكم بالبول أو اضطراب الوظائف الجنسية.

في إحدى الدراسات التي أجريت في الولايات المتحدة ذكرت ٦٠٪ من النساء وجود هبات ساخنة خلال السنتين اللتين سبقتا آخر طمث لديهن، وعلى كل فإن اختلاف الأعراض وشدتها ومدتها وتواترها وتأثيرها في نوعية الحياة واضح من امرأة إلى أخرى.

العلاج:

العلاج الأساسي للنساء اللواتي يعانين نزفاً طمثياً غزيراً أو غير منتظم، أو لديهن أعراض عوز هرموني تؤثر في نوعية الحياة: هو مانعات الحمل الفموية منخفضة الجرعة. تستطيع الجرعات الثابتة من الإستروجين والبروجستين (مثال ٢٠ ميكرو غرام من اثنيل إستراديول و١ ملغ من أسيتات نورايثيندرون يومياً مدة ٢١ يوماً بالشهر) تخليص المرأة من الأعراض الوعائية الحركية وإعادة انتظام الطمث. ولمانعات الحمل هذه فوائد أخرى مثل الحماية من الإصابة بسرطانات المبيض وبطانة الرحم: وزيادة الكثافة العظمية بالرغم من عدم وجود دليل واضح على أن استخدامها خلال مرحلة ما حول الإياس يخفض خطر الإصابة بالكسور العظمية لاحقاً، عدا أن منع الحمل نفسه مفيد، وذلك لأن احتمال حدوث حمل غير مقصود لا يقل عند النساء في نهاية الأربعينات عنه لدى الفتيات اليافعات. أما مضادات استطباب هذه الأدوية فهي التدخين وأمراض الكبد وسوابق خثار أو صمات أو أمراض قلبية وعائية أو سرطان ثدي، ونزف مهبلي مجهول السبب.

يمكن أن تستخدم بديلاً الأدوية الحاوية على البروجستين فقط (مثل نورإيتندرون ٠,٣٥ ملغ/اليوم) أو الميدروكسي بروجيسترون Depo-Provera حقناً (مثال ١٥٠ملغ عضلياً كل ٣ أشهر) وذلك لعلاج النزف الرحمي في هذه المرحلة لدى النساء المدخنات أو اللواتي هن أكثر عرضة لأمراض القلب الوعائية. ومع أن البروجستينات لا تنظم الدورة الشهرية ولا تنقص عدد أيام الطمث؛ لكنها تنقص كمية النزف الطمثي.

تشمل الطرق غير الهرمونية لتخفيف النزف الطمثي مضادات الالتهاب اللاستروئيدية مثل حمض المفيناميك mefenamic acid (الجرعة الأولى هي ٥٠٠ملغ مع بداية الطمث، ثم ٢٥٠ملغ ٤ مرات يومياً مدة ٢-٣ أيام)، وعندما يفشل العلاج الدوائي يمكن اللجوء إلى تجريف بطانة الرحم. ولا بد من الإشارة إلى أن وجود نزف رحمي يستدعي استبعاد الأسباب الأخرى غير الرحمية للنزف. يفيد تصوير الرحم بالأمواج فوق الصوتية عبر المهبل في كشف أورام العضلات الملس الحميدة أو السليلات، ويمكن برشافة بطانة الرحم كشف التغيرات الدالة على فرط التنسج.

الانتقال إلى الإياس:

هل يفضل في النساء النشيطات جنسياً اللواتي يستخدمن مانعات الحمل الهرمونية لتخفيف أعراض ما حول الإياس أن يستبدل بهذه المانعات العلاج الهرموني التعويضي ومتى يجب أن يكون ذلك؟ إن جرعات الإستروجين والبروجستين (إما البروجستينات الصنعية وإما الأشكال الطبيعية للبروجيسترون) المستخدمة في العلاج الهرموني التعويضي أقل مما في مانعات الحمل، وليس ما يدل على أنها تمنع الحمل. ومع أن استمرار انقطاع الطمث مدة سنة يشير إلى توقف الإباضة، فإنه من غير الممكن دراسة نمط الطمث الطبيعي حينما تتناول امرأة مانعات الحمل الفموية.

والنساء الراغبات في منع الحمل يجب أن يستخدمن الحاجز المهبلي؛ وإذا عاد الطمث إلى الحدوث تلقائياً بعد استخدامه: أمكن العودة إلى استخدام مانعات الحمل الفموية إذا تبين أنه لم يحدث بعد انقطاع طمث نهائي. ويمكن أن تفيد معرفة السن التي توقف فيها الطمث عند قريبات المريضة مؤشراً للوقت الذي يمكن فيه البدء باتباع الترتيب المذكور، ويمكن تكراره كل سنة حتى يتم الإياس.

الإياس والعلاج الهرموني التعويضي:

من أعقد القرارات الصحية التي تواجه المرأة والطبيب قرار استخدام العلاج الهرموني التعويضي للإياس؟ فبعد أن كان هذا العلاج يوصف للتخلص من الأعراض الوعائية الحركية، اصبح يُروج له خطة للتخلص من اضطرابات عدة تتسارع بعد الإياس، بما في ذلك تخلخل العظام والمرض القلبي الوعائي.

ففي عام٢٠٠٠ كان ٤٠٪ من النساء بعد سن الإياس ما بين ٥٠و٧٤ سنة من العمر يستخدمن العلاج الهرموني التعويضي في الولايات المتحدة، مع عدم وضوح المعطيات المتعلقة بعقابيله. ومع أن العديد من النساء يعتمدن على الأطباء في اتخاذ القرار المتعلق باستخدام الهرمونات التعويضية للإياس؛ فإن الموازنة بين فوائد هذه المعالجة وأخطارها بالنسبة إلى المرأة ما زال موضع جدل.

ومع أن الدراسات الاستقصائية توحي بأن العلاج التعويضي يقي من الأمراض القلبية الوعائية والمزمنة؛ فإن

الفوائد الظاهرة لهذا العلاج قد تعود على الأقل جزئياً إلى الفروق بين النساء اللواتي اخترن تناول العلاج واللواتي قررن عدم أخذه، فاللواتي اخترن العلاج التعويضي يبدون أكثر صحة، وإمكانات الاستفادة من العناية الصحية لديهن أكبر، وهن أكثر التزاماً بتناول العلاج الموصوف، ويحافظن على نمط حياة صحي. والدراسات السريرية التي حيدت هذه العوامل لم تؤكد دائماً الفوائد الموجودة في الدراسات الاستقصائية. فالدراسة الأكبر التي أجريت حتى الآن (مبادرة صحة المرأة) WHI، والتي شملت ٢٧٠٠٠ امرأة بعد سن الإياس أعمارهن بين ٥٠ و٧٩ عاماً (متوسط العمر ٦٣ سنة)، واستمرت ٥-٧ سنوات، أوقفت باكراً بسبب رجحان الأضرار على الفوائد في ذراع الدراسة التي استخدمت فيها النساء المشاركة بين الإستروجين والبروجستين، وكذلك حدوث زيادة في الإصابة بالنشبة الدماغية لم يُعدّله انخفاض خطر الإصابة بمرض القلب الإكليلي في ذراع الدراسة التي استخدم فيها الاستروجين وحده.

ونتج من ذلك أن أزيلت الوقاية من المرض القلبي الوعائي من المعادلة وذلك لعدم وجود دليل على هذا الأمر في الدراسات السريرية الحديثة.

فوائد العلاج الهرموني للإياس وأخطاره:

أولاً- الفوائد الأكيدة:

١- أعراض الإياس: تشير الدراسات السريرية إلى أن العلاج بالإستروجين فعال جداً في السيطرة على الأعراض الوعائية الحركية والنسائية البولية، وكبديل يمكن استخدام مضادات الاكتئاب (مثل فينلافاكسين ٧٥-١٥٠ملغ venlafaxine) أو الغابابنتين gabapentin (٣٠٠-٩٠٠ ملغ/اليوم) أو الكلونيدين (١٠٠-٢٠٠ ميكرو غرام/اليوم) أو الفيتامين E (٤٠٠-٨٠٠ وحدة دولية/اليوم)، أو تناول مستحضرات الصويا بأشكالها المختلفة أو الإستروجينات النباتية الأخرى. هذه المركبات تخفض من شدة الأعراض الوعائية الحركية، ولكن فعاليتها أقل من العلاج الهرموني. أما في الأعراض النسائية البولية فإن الإستروجين المهبلي يعادل في مفعوله الاستروجين الفموي أو الجلدي.

٢- تخلخل العظام:

كثافة العظم: يبطئ الإستروجين ضياع العظم الذي يشاهد عند معظم النساء بعد الإياس مع التقدم في العمر، وذلك عن طريق خفض معدلات الارتشاف العظمي ودورة الهدم والبناء فيه. أظهرت أكثر من ٥٠ دراسة سريرية أن العلاج الهرموني بالإستروجين مع البروجستين أو من دونه يزيد في سرعة الكثافة المعدنية للعظم في العمود الفقري بمعدل ٤-٦٪ وفي الفخذ بنسبة ٢-٣٪، ويحفظ هذه الزيادات طوال مدة استخدامه.

الكسور: تشير الدراسات الاستقصائية إلى انخفاض احتمال الإصابة بالكسور في العمود الفقري بمعدل ٥٠-٨٠٪، وفي عنق الفخذ بنسبة ٢٥-٣٠٪، إضافة إلى الرسغ والكسور المحيطية الأخرى لدى النساء اللواتي يستخدمن الإستروجين؛ ويبدو أن إضافة بروجستين لا تعدل هذه الفائدة. وإيقاف العلاج بالاستروجين يؤدي إلى نقص هذه الحماية. ففي دراسة WHI أدى العلاج مدة ٥-٧ سنوات بالإستروجن مع البروجستين أو الإستروجين وحده إلى خفض كسور الفخذ بنسبة ٣٠-٤٠٪، وخفض الكسور عموماً بنسبة ٢٠-٣٠٪ لدى النساء اللواتي لا علاقة لاختيارهن بتخلخل العظام. وقد أظهرت الدراسات السريرية لاستعمال مركبات الفوسفونات (مثل الألندرونات ١٠ملغ/اليوم أو ٧٠ملغ/الأسبوع؛ أو الإيباندرونات ٢,٥ملغ/اليوم أو ١٥٠ملغ مرة بالشهر أو ٣ملغ وريدياً كل ثلاثة أشهر، والرالوكسفن raloxifene ٦٠ملغ/اليوم (مُعدل نوعي لمستقبل الإستروجين SERM): فعاليتها في زيادة الكثافة المعدنية للعظم، وفي خفض حدوث الكسور.

من الأدوية التي توافرت حديثاً لعلاج تخلخل العظام هرمون جارات الدرق (تيريباراتيد) ٢٠ميكرو غرام/اليوم تحت الجلد. إن كل الأدوية السابقة وبعكس الإستروجين ليست لها آثار سيئة على بطانة الرحم أو الثدي.

يدخل في العلاج كذلك زيادة النشاط الرياضي وتناول كمية كافية من الكلسيوم (١٠٠٠- ١٥٠٠ ملغ/اليوم من خلال الغذاء)، أو التعويض الدوائي بجرعتين إلى ثلاث جرعات يومياً، والفيتامين د (٤٠٠-٨٠٠ وحدة دولية/اليوم)، وتساعد هذه العوامل على خفض حصول الكسور المتعلقة بتخلخل العظام كذلك.

ثانياً- أخطار العلاج الهرموني الأكيدة:

١- سرطانة بطانة الرحم (باستخدام الإستروجين وحده): بينّ تحليل ٣٠ دراسة استقصائية زيادة نسبة الإصابة بسرطان الرحم لدى النساء اللواتي استخدمن الإستروجين على المدى القصير (١-٥ سنوات) تقدر بثلاثة أضعاف، وزيادة تقدر بعشر أضعاف عند من استخدمن العلاج مدة ١٠ سنوات أو أكثر. هذه النتائج دعمتها نتائج دراسة سريرية لأثر التعويض المشترك للإستروجين والبروجستين، وهي دراسة PEPI التي ظهر من خلالها أن ٢٤٪ من النساء اللواتي تناولن

الإستروجين وحده مدة ٣ سنوات حدث لديهن فرط تنسج hyperplasia بطانة رحم لا نمطي، وهي آفة مؤهبة للسرطان، في حين لم تحدث هذه الآفة إلا في ١٪ من النساء اللواتي تناولن الدواء الغفل. ويزيل استخدام البروجستين الذي يعارض مفعول الإستروجين على بطانة الرحم هذا الخطر.

٢- الخثار والصمات الوريدية: أظهرت دراسة جامعة لاثنتي عشرة دراسة مختلفة أن استخدام الإستروجين يترافق آنياً وتضاعف خطر الإصابة بالخثرات الوريدية عند النساء في سن الإياس. وكان احتمال حدوث هذه الخثرات أكبر (٢,٧-١,٥ ضعفاً) في الدراسات السريرية الثلاث التي تضمنتها الدراسة الجامعة السابقة. أما نتائج دراسة WHI فتشير إلى زيادة حدوث الخثرات الوريدية والصُمات الرئوية بمقدار الضعف حين استخدام الإستروجين والبروجستين معاً، وزيادة تقدر بالثلث حين يستخدم الإستروجين وحده.

٣- سرطان الثدي (استخدام الإستروجين والبروجستين معاً): دلت الدراسات الاستقصائية على زيادة احتمال حدوث سرطان الثدي لدى النساء اللواتي يستخدمن الإستروجين أو كُنَّ يستخدمنه من قريب، وتتعلق هذه الزيادة مباشرة بمدة الاستخدام. وفي دراسة جامعة لإحدى وخمسين دراسة تبين أن مستخدمات العلاج الهرموني التعويضي على المدى القصير (أقل من ٥ سنوات) لم تزدد عندهن نسبة الإصابة بسرطان الثدي، في حين شُوهد لدى مستخدمات العلاج على المدى البعيد زيادة تقدر بـ ٣٥٪. وبعكس النتائج المتعلقة باستخدام الإستروجين مع البروجستين وخطر الإصابة بسرطان بطانة الرحم يبدو أن هذه المشاركة تزيد من خطر الإصابة بسرطان الثدي مقارنة بالعلاج بالإستروجين وحده.

وتشير نتائج الدراسات السريرية كذلك إلى أن مشاركة الإستروجين والبروجستين تزيد احتمال الإصابة بسرطان الثدي. ففي دراسة WHI لوحظ وجود زيادة تقدر بـ ٢٤٪ في الإصابة بسرطان الثدي عند النساء اللواتي استخدمن المشاركة الهرمونية مدة ٥,٦ سنة وسطياً، في حين لم يسبب استخدام الإستروجن وحده مدة ٧,١ سنة وسطياً أي زيادة في الإصابة به.

٤- حصيات المرارة: أظهرت الدراسات الاستقصائية الكبيرة وجود زيادة بنسبة ٢-٣ أضعاف في تشكل الحصيات الصفراوية وعمليات استئصال المرارة لدى السيدات اللواتي استخدمن الإستروجين الفموي. وفي الدراسة السريرية WHI ازدادت نسبة مرض المرارة بمعدل ٦٧٪ عند مستخدمات المشاركة إستروجين - بروجستين، و٩٣٪ عند مستخدمات الإستروجين وحده.

إن العلاج الهرموني التعويضي عن طريق الجلد لا يزيد نسبة الإصابة بحصيات المرارة، ولكن ما زال هذا الموضوع بحاجة إلى مزيد من الدراسات .

ثالثاً- أخطار العلاج الهرموني المحتملة أو غير الأكيدة وفوائده:

١- مرض القلب الإكليلي والنشبة الدماغية: كان ينصح حتى وقت قريب بالعلاج الهرموني وسيلة للوقاية من أمراض القلب الوعائية. وأظهرت عدة دراسات استقصائية في السنوات الثلاثين الأخيرة أن استخدام الإستروجين يؤدي إلى خفض مرض القلب الإكليلي بنسبة ٣٥-٥٠٪ لدى النساء في سن الإياس، ويدعم ذلك معطيات دراسات سريرية بينت أن استخدام الإستروجين الخارجي يخفض الكولستيرول LDL، ويرفع الكولستيرول HDL بنسبة ١٠-١٥٪ واستخدام الإستروجين له أثر إيجابي في مستويات LPa وأكسدة LDL ووظيفة البطانة الوعائية والفيبرينوجن وPAII، ولكن لاستخدام الإستروجين مقابل ذلك آثار سلبية في مؤشرات بيولوجية أخرى متعلقة بالقلب: فهو يرفع الشحوم الثلاثية؛ ويزيد القابلية للخثار عن طريق زيادة العامل VII وجزئيات البروثرومبين ١ و٢ وزيادة الفيبرينو ببتيد A1؛ ويزيد تركيز المشعر الالتهابي CRP.

لم تؤكد الدراسات السريرية الفائدة المشاهدة في الدراسات الاستقصائية لاستخدام الإستروجين وحده أو مع البروجستين لدى النساء المصابات سابقاً بمرض قلبي وعائي. ففي دراسة HERs - وهي دراسة وقاية ثانوية صممت لاختبار فعالية العلاج بالإستروجين والبروجستين في الأمراض القلبية الوعائية وأمانه - كان حدوث الوفيات الإكليلية واحتشاء القلب غير القاتل بعد مرور ٤ سنوات متشابهاً لدى المجموعة التي تناولت العلاج الهرموني والمجموعة التي تناولت الدواء الغفل، وشوهدت زيادة الحوادث القلبية الوعائية بنسبة ٥٠٪ في أثناء السنة الأولى من الدراسة لدى النساء اللواتي استخدمن العلاج الهرموني. وقد يكون وجود البروجستين هو الذي أضاع فوائد استعمال الإستروجين، ولكن دراسة ERA (العلاج التعويضي بالإستروجين والعصيدة الشريانية) أظهرت أن العصيدة التي دُرست بتصوير الشرايين الإكليلية الظليل لم تتأثر من حيث تطورها باستخدام الإستروجين وحده أو بالمشاركة مع البروجستين.

أما دراسات الوقاية الأولية فترى كذلك وجود زيادة احتمال

الإصابة بأمراض القلب الوعائية، وغياب الحماية القلبية بعد استخدام العلاج الهرموني لدى النساء في الإياس. فنتائج دراسة WHI تشير إلى وجود أثر مؤذٍ للعلاج الهرموني في صحة القلب والشرايين. والنساء اللواتي استخدمن الإستروجين - بروجستين مدة ٥,٦ سنة زادت نسبة إصابتهم بالمرض القلبي الإكليلي ٢٤٪، ونسبة إصابتهم بالنشبة الدماغية ٣١٪ مقارنة باللواتي أعطين الدواء الغفل. وفي ذراع الدراسة التي أعطي فيها الإستروجين وحده لوحظ وجود الزيادة نفسها في حدوث النشبة: وعدم وجود تأثير في الإصابة بمرض القلب الإكليلي.

يبدو أن التحليل الأعمق والأدق لمعطيات الدراسات السريرية المتوافرة يشير إلى أن توقيت بدء العلاج الهرموني قد يؤثر كثيراً في العلاقة بينه وبين حدوث مرض القلب الإكليلي، ويبدو أن الإستروجين يبطئ حدوث التغيرات الباكرة للعصيدة الشريانية، في حين تكون له آثار سلبية في العصيدة المتقدمة.

يزيد خطر الإصابة بمرض القلب الإكليلي حين استخدام العلاج الهرموني كلما زاد عدد السنوات التي مرت بعد الإياس قبل البدء بالعلاج، ويبدو أنه لا تأثير للعمر في هذا الخطر.

والأمور ما زالت غير واضحة فيما يتعلق بالنشبة والعلاقة بين حدوثها والسن التي بدأ فيها استخدام العلاج الهرموني، وما زالت هناك حاجة إلى المزيد من الدراسات المتعقلة بتأثير العمر والوقت الذي مر على الإياس والعوامل الأخرى، إضافة إلى دراسة المؤشرات البيولوجية التي تُنبئ بزيادة احتمال الإصابة بالمرض القلبي الوعائي أو نقصه حين تناول العلاج الهرموني. وكذلك لا يعرف حتى الآن تأثير جرعة الدواء وطريق استخدامه (فموي أو عبر الجلد) في الحوادث القلبية الوعائية.

٢- سرطان المستقيم والقولون: بينت الدراسات الاستقصائية أن العلاج الهرموني لسن الإياس يخفض احتمال الإصابة بسرطان المستقيم والقولون. وتراوحت الفائدة النسبية بين ٨ و٣٤٪ في الدراسات التجميعية المختلفة. وفي دراسة WHI وهي الدراسة الوحيدة التي دُرس فيها هذا الموضوع تبين أن استخدام الإستروجين - بروجستين انخفضت معه نسبة الإصابة بسرطان المستقيم والقولون بقدر ٤٤٪ خلال سنوات الدراسة (٥,٤ سنة)، في حين لم يوفر استخدام الإستروجين وحده مدة ٧ سنوات أي حماية.

٣- تراجع الوظائف الدماغية الاستعرافية والخرف: أظهرت دراسة تجميعية لاثنتي عشرة دراسة متعلقة بالعلاج الهرموني للإياس انخفاضاً في نسبة حدوث الخرف تقدر بـ ٣٤٪، ولكن الدراسات السريرية بما فيها WHI فشلت في إظهار أي فائدة من العلاج بالإستروجين أو المشاركة إستروجين - بروجستين في إبطاء تطور الحالات الخفيفة أو معتدلة الشدة من مرضى ألزهايمر، وأظهرت أثراً سلبياً لهذا العلاج في معدل حدوث الخرف ولاسيما في النساء اللواتي تجاوزن ٦٥ عاماً من العمر. وتحديد شأن توقيت البدء بالعلاج للوظائف الاستعرافية للدماغ يحتاج إلى المزيد من الدراسات.

٤- سرطان المبيض والاضطرابات الأخرى: دلت دراسات استقصائية وسريرية محدودة على أن العلاج الهرموني يزيد احتمال الإصابة بسرطان المبيض، ويُنقص احتمال الإصابة بالنمط الثاني من السكري، ولكن نتائج دراسة WHI لم تؤكد هذا.

مقاربة المريضة المقدمة على العلاج الهرموني للإياس:

يستدعي استخدام العلاج الهرموني المنطقي الموازنة بين الفوائد والأخطار المتوقعة، وعلى الطبيب أن يتأكد أولاً من وجود أعراض الإياس المعتدلة أو الشديدة، لأن ذلك هو الاستطباب الوحيد لاستعمال العلاج الهرموني عن طريق الفم (أما الأعراض البولية النسائية والأعراض الوعائية الحركية فتعالج باستخدام الإستروجين المهبلي)، ويجب أن تناقش مع المريضة أخطار العلاج وفوائده: مع التركيز على الإجراءات العامة: وإيضاح عدم وجود آراء قاطعة فيما يتعلق ببعض الأمور السريرية، وكذلك يجب إخبار المريضة بالآثار الجانبية للعلاج ولاسيما النزف المهبلي المرافق للعلاج بالإستروجين - بروجستين الذي ينصح به لدى النساء اللواتي لم تُستأصل أرحامهن، ويجب الاستئناس برأي المريضة وتفضيلها علاجاً دون غيره. ولابد من البحث في مضادات استطباب العلاج الهرموني، وهي تتضمن: النزف المهبلي غير محدد السبب: والمرض الكبدي الفعّال: والخثار أو الصمة الوريدية: وقصة سابقة لسرطان بطانة الرحم أو سرطان الثدي: وسوابق مرض قلبي إكليلي أو نشبة أو حادث وعائي دماغي عابر أو سكري.

أما مضادات الاستطباب النسبية فتشمل: ارتفاع الشحوم الثلاثية (> ٤٠٠ ملغ/دل) ووجود حصيات مرارة مع التهاب مرارة: إذ يكون استخدام الإستروجين عبر الجلد حلاً ممكناً بدلاً من الطريق الفموي. يجب عدم الاعتداد بفائدة العلاج الهرموني في الوقاية الأولية من المرض القلبي الوعائي، والانتباه لاحتمال حصول زيادة في الإصابة بالنشبة،

وحصول زيادة صغيرة في الإصابة بمرض القلب الإكليلي، ولكن يبقى العلاج الهرموني مناسباً إذا كانت الفوائد المرجوة غير القلبية ترجح على الأخطار المتوقعة، وإذا أصيبت المريضة بحادث قلبي حاد أو نشبة في أثناء استعمالها للعلاج الهرموني وجب عليها إيقافه مباشرة.

• العلاج الهرموني التعويضي على المدى القصير (< ٥ سنوات):

يعطى هذا العلاج للسيطرة على أعراض الإياس عند النساء اللواتي لا يوجد لديهن مضادات استطباب لاستخدامه، ولكن يجب عدم استخدامه عند النساء

تعرف المرشحات المناسبات للعلاج الهرموني التعويضي للإياس

(جدول مقترح للتعامل مع هذه الحالة)

١- أعدْ تقييم كل مرحلة على الأقل مرة كل ٦-١٢ شهراً (بافتراض أن المريضة ما زالت تفضل الاستمرار باستخدام العلاج الهرموني).

٢- النساء اللواتي يعانين جفاف المهبل من دون أعراض وعائية حركية متوسطة الشدة إلى شديدة يمكن علاجهن بالإستروجين المهبلي.

٣- مضادات الاستطباب التقليدية: النزف المهبلي مجهول السبب؛ والمرض الكبدي الفعَّال؛ وسوابق خثار أو صمة وريدية في أثناء الحمل أو في أثناء استخدام مانعات الحمل الفموية أو مجهولة السبب؛ واضطرابات تخثر الدم؛ وسوابق سرطان ثدي أو بطانة الرحم؛ سوابق مرض إكليلي أو نشبة أو حادث وعائي عابر أو سكري. أما مضادات الاستطباب الأخرى مثل ارتفاع الشحوم الثلاثية (< ٤٠٠ ملغ/دل)؛ والحصيات الصفراوية المرارية؛ وسوابق خثار وريدي بسبب عدم الحركة أو الجراحة أو حدوث كسر عظمي؛ فيجب عدم استخدام العلاج الهرموني الفموي، والاستعاضة عنه بالعلاج عبر الجلد .

٤- تحديد احتمال الإصابة بمرض قلب إكليلي بعد عشر سنوات باعتماد معادلة فرامنغهام لتقدير خطر الإصابة القلبية.

٥- لا تعد النساء اللواتي مر على الإياس عندهن أكثر من ١٠ سنوات مرشحات جيدات للعلاج الهرموني (للمرة الأولى).

٦- حاول الابتعاد عن العلاج الهرموني الفموي، وقد يكون العلاج عبر الجلد خياراً جيداً لأن آثاره الجانبية في عوامل التخثر والشحوم الثلاثية وعوامل الالتهاب أقل من آثار العلاج الفموي.

٧- فكر باستخدام الأدوية كمثبطات قبط السيروتونين، أو مثبطات قبط السيروتونين والنورأدرينالين معاً، أو الغابابنتين أو الكلونيدين أو الصويا بديلاً من العلاج الهرموني.

٨- يجب متابعة العلاج الهرموني فقط إذا استمرت أعراض الإياس شديدة أو كانت متوسطة الشدة. إن حدود المدة التي يستخدم فيها العلاج مستقاة من نتائج دراسة WHI، والتي دامت ٥,٦ سنة بالنسبة إلى المشاركة إستروجين - بروجستين و٧,١ سنة بالنسبة إلى العلاج بالإستروجين. ولاستخدام العلاج مدة أطول يجب الموازنة بين الأخطار والفوائد لعدم وجود دلائل واضحة على سلامته.

٩- يمكن للسيدات اللواتي تعرضن لإياس مبكر بسبب استئصال المبيضين جراحياً استعمال العلاج الهرموني حتى السن المتوسطة للإياس، ثم اتباع الجدول الإرشادي لأخذ القرارات العلاجية.

١٠- إذا كان البروجستين يؤخذ يومياً فيجب عدم تمديد مدة العلاج، أما إذا كان استخدامه دورياً أو غير منتظم فيجب عدم تمديد العلاج مدة أطول من سنة إلى سنتين.

١١- إذا كانت أعراض الإياس شديدة يمكن استخدام الإستروجين مع البروجستين مدة ٢-٣ سنوات حداً أقصى، والإستروجين وحده مدة ٤-٥ سنوات.

١٢- إذا كان احتمال الإصابة بكسور ذات علاقة بتخلخل العظام كبيراً فيجب استخدام مركبات البيفوسفونات أو الرالوكسيفين بديلاً من العلاج الهرموني.

المستعدات لحدوث أمراض قلب وعائية. أما النساء اللواتي لديهن مضاد استطباب أو يرفضن العلاج الهرموني: فيمكن لهن الاستفادة من استعمال بعض مضادات الاكتئاب (فينلافاكسين، فلوكسيتين أو باروكسيتين)، أو الغابابنتين أو الكلونيدين أو الصويا، واستعمال كريم الإستروجين المهبلي للأعراض النسائية التناسلية.

● **العلاج الهرموني التعويضي على المدى البعيد (> ٥ سنوات):**

قد تكون المشاركة إستروجين - بروجستين مصدراً لمزيد من المشاكل، ولاسيما زيادة احتمال الإصابة بسرطان الثدي، ولذلك يجب أن يُراعى هذا الأمر حين اتخاذ القرار بالعلاج.

إن المرشحات المناسبات لهذا العلاج هن نسبة صغيرة من النساء بعد الإياس اللواتي يعانين أعراضاً وعائية حركية شديدة وزيادة خطر الإصابة بتخلخل العظام، ولا توجد لديهن مضادات استطباب لاستخدامه، ولا توجد عندهن قصة عائلية لسرطان ثدي لقريبات من الدرجة الأولى.

يجب استخدام المستحضرات ذات التركيز الهرموني المنخفض، واستخدام البروجستين يجب أن يكون متقطعاً أو دورياً؛ لأن استخدامه المستمر يزيد من خطر الإصابة بسرطان الثدي.

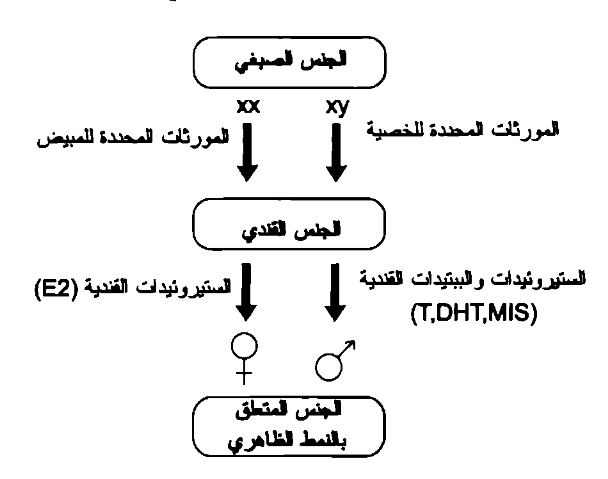
للوقاية من تخلخل العظام يمكن اللجوء إلى علاجات بديلة مثل البيفوسفونات ومعدلات مستقبل الإستروجين النوعية SERMs.

يفيد تعديل نمط الحياة في السيطرة على الأعراض والوقاية من الأمراض المزمنة، ويجب تبنيه إلى جانب العلاج الهرموني. ويشمل هذا التعديل: إيقاف التدخين، وممارسة الرياضة بانتظام، وتناول غذاء صحي متوازن. ويجب الانتباه للسيطرة على ارتفاع الضغط الشرياني، ومعالجة ارتفاع كولستيرول الدم: وذلك بهدف خفض احتمال الإصابة بمرض القلب الإكليلي.

اضطرابات التطور الجنسي

منذر صائغ

يبدأ التطور الجنسي sex development في الرحم لكنه يستمر خلال الطفولة الباكرة مع تحقيق النضج الجنسي والقدرة التناسلية. تقسَّم مراحل التطور الجنسي إلى ثلاثة مكونات رئيسية: الجنس الصبغي، والجنس القندي (تحديد الجنس)، والجنس المتعلق بالنمط الظاهري (تمايز الجنس).



الشكل (١) مراحل التطور الجنسي. تقسيم تطور الجنس إلى ثلاثة عناصر كبرى: الجنس الصبغي chromosomal sex، الجنس القندي gonadal sex، والجنس المتعلق بالنمط الظاهري phenotypic sex.
T: تستوستيرون، DHT: دي هيدرو تستوستيرون MIS: المادة المثبطة لمولر.

تسبب الشذوذات في كل من هذه المراحل اضطرابات التطور الجنسي disorders of sex development (DSD). يتطلب الطفل الذي يولد بأعضاء تناسلية مبهمة تقييماً مستعجلاً، إذ إن بعض أسباب ذلك - مثل فرط تصنع الكظر الخلقي (CAH)- قد تترافق ونوبة كظرية مهددة للحياة.

من المهم تحديد الجنس باكراً وإبلاغ الأهل بالتشخيص وخيارات العلاج بكل صراحة. وتعاون فريق خبير متعدد الاختصاصات مهم من أجل وضع خطة تداخل جراحي (إن احتاج الأمر)، أو معالجة دوائية.

وقد تتظاهر DSD أيضاً لاحقاً في الحياة بأشكال مخاتلة من خلل الوظيفة القندية كما في متلازمة كلاينفلتر التي تشخَّص غالباً عن طريق أطباء الأمراض الداخلية. يؤدي اضطراب التطور الجنسي إلى عواقب من نواحٍ نفسية وتناسلية واستقلابية، لذلك يجب إقامة حوار مفتوح بين المريض ومقدِّم العناية الصحية لضمان استمرار الاهتمام بهذه المواضيع.

التطور الجنسي الطبيعي:

يحدد الجنس الصبغي استناداً إلى وجود المتممات الصبغية X أو Y (الذكر 46-XY والأنثى 46-XX) الذي يتم حين الإخصاب. ويدل وجود صبغي Y طبيعي على أن تطور الخصية سيحدث حتى بوجود صبغيات X متعددة (مثلاً: 47,XXY أو 48,XXXY). في حين يعطب فقدان صبغي X واحد تطور الأقناد (45, X أو موزاييك 46/45,X). أما الأجنة التي لا تحوي أي صبغي X (45,Y) فغير قابلة للحياة.

يقصد بالجنس القندي تطور النسيج القندي إلى خصية أو مبيض. يكون القند المضغي مزدوج القدرة ويتطور (تقريباً من اليوم ٤٠ للحمل) إلى خصية أو إلى مبيض، اعتماداً على أي من الجينات المعبَّر عنها.

يبدأ تطور الخصى بتعبير جين SRY على الصبغي Y (منطقة تحديد الجنس على الصبغي Y) الذي يرمِّز عامل الانتساخ HMG.

يعبِّر عن SRY على نحو عابر في الخلايا التي ستصبح خلايا سرتولي وتفيد كمفتاح حيوي لإنشاء سلالة الخصى.

تمنع طفرة الجين SRY تطور الخصية في ذكور 46,XY، في حين يكفي إزفاء translocation SRY في إناث 46,XX لتحريض تطور الخصية وحدوث نمط ظاهري ذكري. وهناك جينات أخرى ضرورية لاستمرار تطور الخصى.

وإضافة إلى الجينات المذكورة أعلاه تشير دراسات طفرات بشرية وفأرية إلى أن هناك أكثر من ١٥ جيناً لها شأن في التمايز القندي والتطور والتوضع النهائي للقند. ترمِّز هذه الجينات منظومة جزيئات محدَّدة وعوامل نمو إضافة إلى عوامل انتساخ.

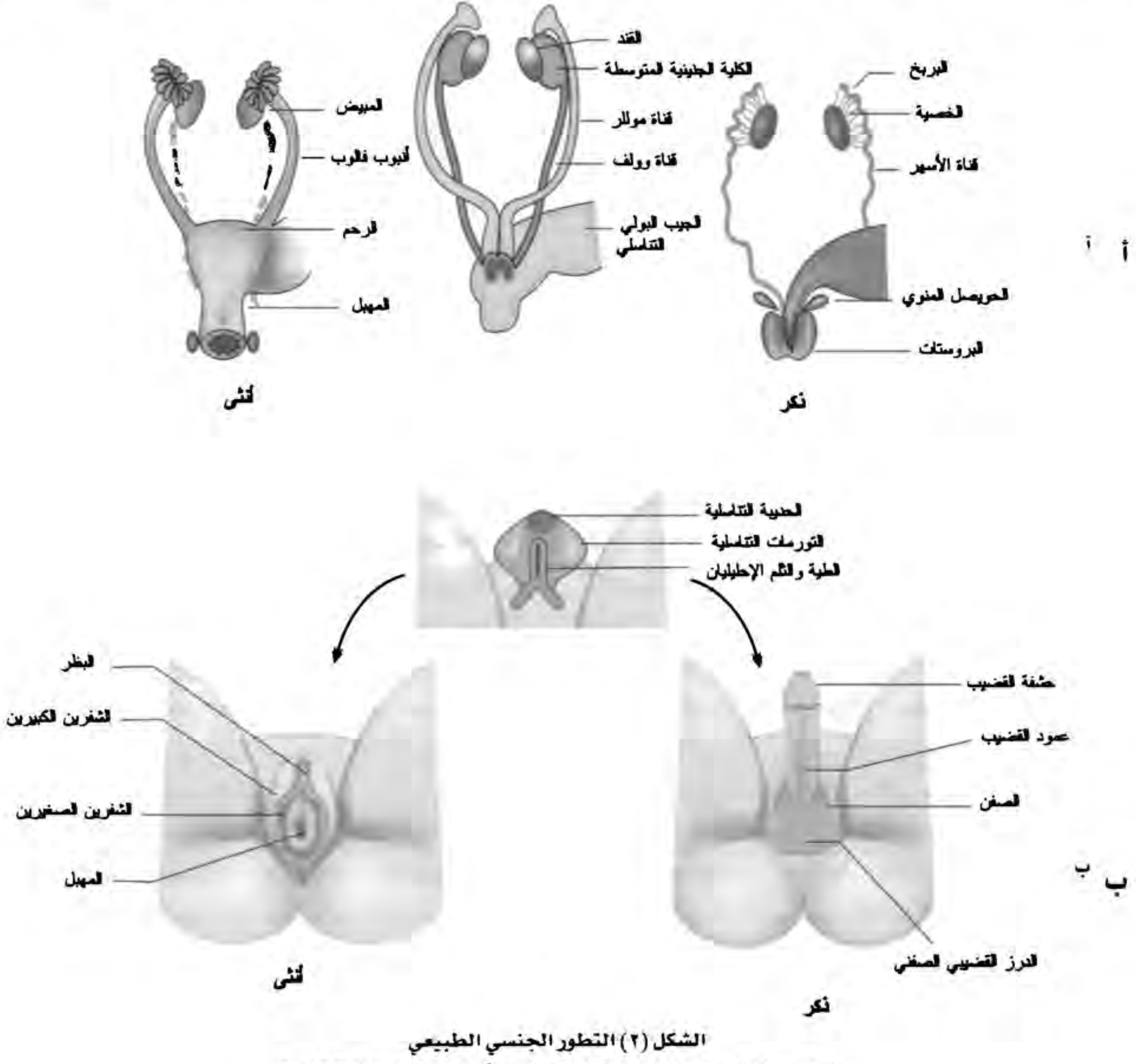
ومع ما اعتقد سابقاً من أن التطور المبيضي هو عملية فقْد process default؛ فقد أصبح من الواضح الآن وجود جينات نوعية خلال المراحل الباكرة من تطور المبيض (مثلاً، جين follistatin). ومنذ ما يتشكل المبيض هناك جينات إضافية مطلوبة من أجل تطور جريبي طبيعي (مستقبل الهرمون المنبه للجريب FSH، GDF 9). يتطلب إنشاء الستيروئيدات في المبيض تطور الجريبات الحاوية على خلايا حبيبية وخلايا قرابية محيطة بالخلايا البيضية. وهكذا يتحدد تكوّن الستيروئيد المبيضي نسبياً كي تنتِّج الموجهات القندية حين البلوغ.

تتطور الخلايا المنتشة أيضاً بطريقة الجنس ثنائي الشكل. تدخل الخلايا المنتشة الأولية (PGCs) مرحلة الانتصاف meiosis في المبيض المتطور، في حين أنها تتكاثر ثم تخضع لتوقف الانقسام الفتيلي mitotic arrest في الخصية المتطورة.

تنتج الخصية المتطورة مستويات عالية من CYP26B1، وهو إنزيم يمنع دخول PGC مرحلة الانقسام المنصف.

يقصد بالنمط الجنسي الظاهري phenotypic sex بنيات الأعضاء التناسلية الخارجية والداخلية والصفات الجنسية الثانوية. يتطلب النمط الظاهري الذكري إفراز الهرمون المضاد لموللر (AMH، المادة المثبطة لموللر) من خلايا سرتولي؛ والتستوستيرون من خلايا ليديغ في الخصية. يعمل AMH بوساطة مستقبلات نوعية على تراجع تراكيب موللر (٦٠-٨٠ يوم من الحمل). وفي اليوم ٦٠-١٤٠ من الحمل يدعم التستوستيرون تطور تراكيب وولف، شاملةً البربخ والأسهر والحويصلات المنوية. التستوستيرون هو طليعة الدي هيدرو تستوستيرون (DHT)، وهو إندروجين قوي يحرض تطور الأعضاء التناسلية الظاهرة: بما فيها القضيب والصفن.

يتطور الجيب البولي التناسلي إلى المثانة والإحليل الموثي في الذكور؛ وإلى الإحليل والقسم السفلي من المهبل في الإناث. تصبح الحديبة التناسلية حشفة القضيب في الذكر والبظر في الأنثى. تشكل التورمات البولية التناسلية الصفن أو الشفرين الكبيرين، وتندمج الطيات الإحليلية لتشكل عمود القضيب والإحليل الذكري. تتراجع في الأنثى أقنية



الشكل (٢) التطور الجنسي الطبيعي

أ: السبيل البولي التناسلي الداخلي، ب: الأعضاء التناسلية الظاهرة

وولف وتشكل أقنية موللر أنابيب فالوب والرحم والقطعة العليا من المهبل. قد يتطور النمط الظاهري الأنثوي الطبيعي بغياب الغدد التناسلية، لكن الإستروجين ضروري لنضوج الرحم والثدي حين البلوغ.

أولاً- اضطرابات الجنس الصبغي:

تنشأ اضطرابات الجنس الصبغي من شذوذات في عدد الصبغيين X أو Y أو بنيتها.

١- متلازمة كلاينفلتر Klinefelter's syndrome 47,XXY:

الآلية الإمراضية:

يحدث الشكل التقليدي لمتلازمة كلاينفلتر (47,XXY KS) تالياً لعدم انفصال الصبغيات الجنسية انفصالاً انتصافياً حين تكوّن الأعراس gametes (٤٠٪ حين تكوّن النطاف، ٦٠٪ حين تكوّن البيضة). وقد سجلت أشكال صبغية موزاييكية من KS لكنها أقل شيوعاً.

الاضطراب	المتمم الصبغي الشائع	القند (الغدد التناسلية)	الأعضاء التناسلية الظاهرة	الأعضاء التناسلية الداخلية	تطور الثدي	المظاهر السريرية
متلازمة كلاينفلتر	47,XXY أو 46,XY/ 47,XXY	خصى زجاجية ذكرية	ذكري	ذكري	تثدي	خصى صغيرة، لانطفية، شعر الوجه والإبط قليل، رغبة جنسية (الشبق) ناقصة، قامة طويلة، طول القضيب ناقص، صعوبات تعلم، بدانة، داء سكري.
متلازمة تورنر	45,X أو 45,X/ 46,XX	أقناد شريطية أو مبيض غير ناضج	أنثوي	أنثوي ناقص التنسج	أنثوي غير ناضج	**في سن الرضاعة:** وذمة لمفية، خط أشعار واطئ، شذوذات قلبية، تشوهات السبيل البولي، والكلية. **في الطفولة:** قامة قصيرة، رقبة قصيرة، صغر الفك السفلي، جنف، ونقص سمع حسي عصبي، إطراق وعطش، مرض درقي مناعي، صعوبات تعلم فضائية بصرية **في الكهول:** فشل بلوغ وانقطاع طمث أولي، ارتفاع ضغط شرياني، بدانة، اضطراب شحوم، اضطراب تحمل الغلكوز، مرض درقي مناعي، مرض قلبي وعائي.
سوء تكوّن dysgonesis قندي مختلط	45,X / 46,XY	غدة تناسلية شريطية	متغاير	متغاير	ذكري الشكل عادة	قامة قصيرة ، زيادة خطر أورام قندية، بعض مظاهر متلازمة تورنر
خنوثة حقيقية (خصية مبيضية)	46,XX / 46,XY	خصية و مبيض أو خصية مبيضية	متغاير	متغاير	تثدي	زيادة خطر محتملة لأورام الغدد التناسلية

الجدول (١) المظاهر السريرية لاضطرابات التطور الجنسي الصبغية (DSD)

المظاهر السريرية:

تتصف (KS) بخصى صغيرة وعقم وتثدي ومناسب طواشية وسوء ترجيل virilization في الذكور المنمطين ظاهرياً. نسبة حدوثها على الأقل ١ من ١٠٠٠ رجل، لكن الكثير منها يبقى دون تشخيص. وفي الحالات الشديدة يتظاهر الأشخاص قبل البلوغ بخصى صغيرة، أو سوء ندرجة androgenization وتثدي وقت البلوغ. وقد يكون من الظاهر تأخر التطور وضعف التعلّم.

وبعد ذلك تقود المظاهر الطواشية أو العقم إلى التشخيص. الخصى صغيرة وقاسية (الطول الوسطي ٢,٥سم «حجم ٤مل»، غالباً < ٣,٥سم «١٢مل»)، لا يتلاءم حجمها مع درجة الندرجة. الخزعات ليست ضرورية عادةً وهي تظهر إن أخذت تنكّساً زجاجياً في النبيبات الناقلة للنطاف كما تظهر فقد النطاف.

تكون تراكيز FSH وLH البلازمية مرتفعة في معظم المرضى الذين لديهم 47,XXY وتستوستيرون البلازما منخفضاً (٥٠- ٧٥٪)، عاكساً قصور أقناد أولياً. ويكون الإستراديول مرتفعاً غالباً بسبب تنبيه مزمن لخلايا ليديغ بوساطة LH وبسبب أرمتة aromatization الأندروستنيديون بوساطة النسيج الشحمي، وتؤدي نسبة إستراديول/ تستوستيرون المرتفعة إلى التثدي. أما المرضى الذين لديهم أشكال موزاييكية من (KS) فتكون المظاهر السريرية لديهم أقل شدة، والخصى أكبر وقد تكون الخصوبة لديهم تلقائية.

التدبير:

يجب معالجة التثدي بالقطع الجراحي إن كان مزعجاً. وتحسّن إضافة الإندروجين الترجيل والشبق والطاقة ونقص انحلال الفيبرين، وتمعدن العظم في الرجال ناقصي الندرجة لكن قد تسيء أحياناً للتثدي. وقد تتحقق الخصوبة باستعمال الإخصاب المساعد عند رجال لديهم قلة النطاف: أو بحقن النطف داخل السيتوبلازما (ICSI) بعد تجميع النطاف بوساطة تقنيات استخلاص النطفة من الخصية. وفي المراكز المتخصصة قد ينجح تجميع النطاف بهذه التقنية في أكثر من ٥٠٪ من الرجال الذين لديهم KS غير موزاييكي. وبعد ICSI ونقل الجنين، قد تصل الحمول الناجحة إلى ٥٠٪ من هذه الحالات. ولكن يجب أن يؤخذ بالحسبان خطر انتقال هذا الشذوذ الصبغي، ويستحسن بعضهم لذلك التحري ما قبل الغرس.

٢- متلازمة تورنر (خلل تكوّن قندي 45,X) Turner's syndrome

الآلية الإمراضية:

لدى نصف المصابين بمتلازمة تورنر (TS) نمط نووي 45,X ولدى نحو ٢٠٪ منهم أشكال موزاييكية 45,X/46,XX، ولدى الباقي شذوذات بنيوية في الصبغي X.

المظاهر السريرية:

تتميز (TS) بأقناد شريطية ثنائية الجانب، وانقطاع طمث أولي، وقصر القامة، وتشوهات خلقية متعددة في نمط ظاهري أنثوي. تصيب ١ من ٢٥٠٠ امرأة وتشخَّص بأعمار مختلفة اعتماداً على المظاهر السريرية المسيطرة.

تشخص (TS) عادةً قبل الولادة على نحو عرضي بعد أخذ عينة من الزغابات المشيمية أو بزل السائل الأمنيوسي لأسباب أخرى مثل عمر الأم المتقدم. ويجب التفكير بتشخيص (TS) بعد الولادة في الوليدات أو الطفلات المصابات بوذمة لمفية وطيات قفوية وخط أشعار منخفض، أو بعيوب الجانب الأيسر للقلب، وفي بنات لديهن فشل نمو أو تأخر بلوغ غير مفسَّرين.

ومع أن البلوغ يتطور تطوراً تلقائياً محدوداً في نحو ٣٠٪ من البنات المصابات بـ(TS) فإن الأغلبية العظمى من النساء المصابات يحدث لديهن قصور مبيضي تام. ولذا يجب التفكير بهذا التشخيص في كل النساء المصابات بانقطاع طمث أولي أو ثانوي مع مستويات موجهات أقناد مرتفعة.

التدبير:

يتطلب تدبير النساء والبنات المصابات بـ TS مقاربة متعددة الاختصاصات لاحتمال تعدد الأجهزة العضوية المصابة.

يجب إجراء تقييم قلبي وكلوي مفصَّل حين التشخيص: إذ أن المصابين بعيوب قلبية خلقية (CHD) (٣٠٪) يتطلبون متابعة طويلة الأمد من قبل اختصاصي خبير بالأمراض القلبية، والمصابون بتشوهات خلقية كلوية وطرق بولية (٣٠٪) معرضون لخطر الإصابة بأخماج الطرق البولية وارتفاع الضغط الشرياني والكلاس الكلوي.

كما يجب تقييم وظيفة الدرق والوزن والأسنان والسمع والنطق والرؤية في أثناء الطفولة، فالتهاب الأذن الوسطى وأمراضها منتشرة في الطفولة (٥٠-٨٥٪)، ويزداد حدوث نقص السمع الحسي العصبي المترقي مع تقدم العمر (٧٠-٩٠٪). وقد يحدث قصور درق مناعي ذاتي (١٥-٣٠٪) في الطفولة.

أما تدبير قصر القامة في الطفلات المصابات بـ TS فصعب؛ إذ إن الطول النهائي غير المعالَج نادراً ما يزيد على ١٥٠سم. تحرض الجرعة العالية لهرمون النمو المأشوب معدل النمو عند الطفلات المصابات، وقد يستعمل وحده أو بالمشاركة مع جرعات منخفضة من ستيروئيدات بانية غير قابلة للأرمتة، لكن زيادة الطول النهائي غالباً ما تكون معتدلة (٥- ١٠سم).

تتطلب البنات المصابات بقصور قندي إعاضة بالإستروجين لتحريض تطور الثدي والرحم ولدعم النمو، وللمحافظة على تمعدن العظم. وقد حدث الحمل في بعض المصابات عن طريق البييضات المتبرع بها والإلقاح في الزجاج (في البلاد التي يسمح فيها بهذا الإجراء).

٣- خلل التكوّن القندي المختلط mixed gonadal dysgenesis (45,X/46,XY)

ينشأ سوء التكوّن القندي المختلط بشكل نموذجي عن موزاييكية 45,X/46,XY. والنمط الظاهري للمصابين بهذه الحالة شديد الاختلاف، فهو في بعض المرضى أنثوي على نحو مسيطر مع مظاهر جسمية لمتلازمة تورنر، في حين هو في معظمهم نمط ظاهري ذكري مع وجود خصى. وفي الممارسة ترى في معظم الأطفال الحالين إلى التقييم أعضاء تناسلية مبهمة ومظاهر جسمية مختلفة، وغالباً ما يربى هؤلاء تربية الإناث (٦٠٪) إذا كان تطور القضيب سيئاً والتراكيب الرحمية موجودة.

وفي كل حال يستطب استئصال القند لمنع إفراز إندروجيني أكثر ولمنع تطور ورم قندي أرومي (حتى ٢٥٪). أما المرضى الناشئون نشأة الذكور فقد يتطلبون جراحة ترميمية للإحليل التحتي واستئصال الأقناد سيئة التكوّن.

٤- الخصية المبيضية ovotesticular DSD:

يتصف هذا الشكل من اضطراب التمايز الجنسي بوجود كل من المبيض والخصية، أو وجود خصية مبيضية ovotestis في شخص واحد، وقد سمي هذا سابقاً خنوثة حقيقية. وغالباً ما يكون هناك عدم تناظر قندي مع خصية في الأيمن ومبيض في الأيسر. وأسباب ذلك غير واضحة في المرضى والنمط النووي في معظم هؤلاء هو 46,XX karyotype، ولاسيما في جنوب الصحراء الإفريقية. والنمط النووي المختلط 46,XX/46,XY أقل شيوعاً، وقد يكشف اختبار البولي ميراز المتسلسل (PCR) لـ SRY إزفاءً translocation في هذه المنطقة من الصبغي Y في بعض المرضى.

ثانياً- اضطرابات الجنس القندي وجنس النمط الظاهري:

تكون المظاهر السريرية في المصابين باضطرابات في الجنس القندي وجنس النمط الظاهري مقسَّمةً إلى نقص ندرجة الذكور من النمط 46,XY أو فرط ندرجة الإناث من النمط 46,XX. تشمل هذه الاضطرابات طيفاً من الأنماط الظاهرية يمتد من أناث بنمط نووي 46,XY مع نمط ظاهري

- **اضطرابات تطور الخصى:**
  - خنوثة حقيقية (46,XY).
  - خلل تكوّن قندي.
  - متلازمة اختفاء الخصية.
- **اضطرابات إنشاء (تخليق) الإندروجين:**
  - طفرات مستقبل LH.
  - طفرات البروتين المنظم لتركيب الستيروئيد.
- اضطرابات عمل الإندروجين:
  - متلازمة عدم الحساسية للإندروجين.
  - عيب تميم العامل لمستقبل الإندروجين.
- اضطرابات أخرى في السبيل التناسلي الذكري:
  - متلازمة بقاء قناة موللر.
  - احليل تحتي معزول.
  - اختفاء الخصيتين أو خصى غير نازلة.

الجدول (٢) الاضطرابات التي تسبب نقص ندرجة في نمط نووي karyotype ذكري (46,XY DSD)

أنثوي أو ذكور بنمط نووي 46,XX إلى أشخاص مع أعضاء تناسلية مبهمة.

١- الذكور ناقصو الندرجة 46,XY DSD:

يعكس نقص ندرجة جنين 46,XY (دُعي سابقاً خنوثة ذكرية كاذبة) شذوذاً في إنتاج الإندروجين أو عمله. وهو قد ينشأ عن اضطرابات تطور الخصى أو شذوذات تركيب الإندروجين، أو مقاومة للتستوستيرون وDHT.

أ- اضطرابات تطور الخصى:

خلل تكوّن خصيوي testicular dysgenesis: لدى المرضى المصابين بخلل تكوّن قندي صرف (أو تام) (متلازمة Swyer) أقناد شريطية، وتراكيب موللر موجودة (بسبب نقص إفراز المادة المثبطة لمولر MIS/ AMH)، وغياب الندرجة غياباً تاماً. يُنتج المصابون بخلل تكوّن قندي جزئي (خصية سيئة التكوّن) مقداراً من المادة المثبطة لقناة موللر كافياً MIS ليتراجع الرحم، وينتجون أحياناً مقداراً جزئياً من التستوستيرون.

قد ينشأ خلل التكوّن القندي من طفرات أو خبن جينات محفِّزة للخصى، ويبدو أن أكثرها شيوعاً خبن أو طفرات SRY وطفرات SF1 متخالفة الأمشاج.

تعكس متلازمة اختفاء الخصية (اختفاء خصية ثنائي الجانب) تراجع الخصية في أثناء التطور. الأسباب مجهولة لكن غياب تراكيب موللر يشير إلى إفراز MIS ملائم في الرحم. يسبب التراجع الخصوي الباكر ضعف ندرجة في الرحم، و في أغلب الحالات تكون ندرجة الأعضاء التناسلية الخارجية إما طبيعية وإما مضطربة اضطراباً خفيفاً (مثلاً: صغر قضيب، أو إحليل تحتاني). وقد يتطلب هؤلاء الأشخاص بدائل prostheses خصوية ويجب أن يعالجوا بالإندروجين في المراهقة.

ب- اضطرابات إنشاء الأندروجين:

يسبب شذوذ السبيل الذي ينظّم تركيب الإندروجين نقصاً في ندرجة الجنين الذكر في حين لا يتأثر تراجع موللر: لأن وظيفة خلايا سرتولي محافظ عليها.

(١)- طفرات مستقبل LH: تسبب الطفرات في مستقبل LH نقص تصنع خلايا لايديغ وعوز الإندروجين. وتمنع شذوذات تركيب مستقبل LH أو وظيفته من تنبيه HCG (الموجهة القندية المشيمية الإنسانية) لخلايا لايديغ في الحياة داخل الرحم، إضافة إلى تنبيه LH لخلايا لايديغ لاحقاً في أثناء الحمل وفترة الوليد. نتيجةً لذلك يكون تركيب التستوستيرون وDHT غير كافيين لندرجة الأعضاء التناسلية الداخلية والخارجية ندرجة طبيعية. مما يُسبب طيفاً من الأنماط الظاهرية التي تمتد من ضعف ندرجة تام إلى صغر القضيب بحسب شدة الطفرة.

(٢)- طفرات السبل الإنزيمية لإنشاء الستيروئيدات steroidogenic enzyme pathway: تؤثر طفرات البروتين المنظم لتركيب الستيروئيد (StAR) وطفرات CYP11A1 في كل من تكوّن الستيروئيد الكظري والقندي. ويبكّر في الأشخاص المصابين بـ (46,XY) بدء ظهور قصور كظري شديد مضيّع للملح ونمط ظاهري أنثوي.

تتميز هذه الحالات بندرجة قليلة أو مفقودة في الحياة داخل الرحم، لكن قد يحدث بعض التطور في القضيب في المراهقة ناتج من عمل أشكال مثلية isoforms أخرى للإنزيمات. ويغير بعض هؤلاء الأشخاص سلوكهم الجنسي من أنثى إلى ذكر حين البلوغ: لأن زيادة التستوستيرون تحرّض نمو الكتلة العضلية ومظاهر أخرى من مظاهر الترجل. وقد يُحسن كريم يحوي DHT نمو القضيب قبل البلوغ عند المرضى الناشئين نشأة الذكور. أما الناشئون نشأة الإناث فيجب فيهم استئصال القند قبل المراهقة واستعمال الإستروجين حين البلوغ.

٣- اضطرابات عمل الإندروجين:

متلازمة عدم الحساسية للإندروجين: تسبب الطفرات في مستقبل الإندروجين (AR) مقاومة لعمل الإندروجين (التستوستيرون، DHT) أو متلازمة عدم الحساسية للإندروجين (AIS). وهي طيف من اضطرابات تصيب على الأقل ١ من ١٠٠,٠٠٠ ذكر (ذكر بالنسبة إلى الجنس الصبغي). يصاب الذكور فقط لأن مستقبل الإندروجين مرتبط بالجنس، والنمط الظاهري في الأمهات الحملة طبيعي. النمط الظاهري في الأشخاص XY مع AIS تام أنثوي: مع تطور الثدي تطوراً طبيعياً (ناتجاً عن أرمتة التستوستيرون): ومهبل قصير وغياب الرحم (لأن إنتاج MIS طبيعي): وشعر العانة والإبط قليل: والتوجُّه الجنسي النفسي أنثوي. قد تكون قيم موجهات القند والتستوستيرون منخفضة أو طبيعية أو مرتفعة اعتماداً على درجة المقاومة للإندروجين وإسهام الإستراديول بالتلقيم الراجع السلبي للمحور الوطائي- النخامي- القندي. تظهر في أغلب المرضى فتوق إربية (تحوي الخصى) في الطفولة أو يظهر انقطاع طمث أولي في البلوغ. يستأصل القند عادةً بسبب احتمال خطر حدوث الخبث، ويوصَف الإستروجين للإعاضة. بيد أن هناك من يرى أن تترك الأقناد في موضعها حتى يصبح تطور

الثدي كاملاً، فقد يكون استخدام موسعات متدرجة في المراهقة كافياً لتوسيع المهبل والسماح بالاتصال الجنسي.

تنتج AIS الجزئية (متلازمة Reifenstein) عن طفرات AR أقل شدةً. يتظاهر أغلب المرضى في الطفولة بإحليل تحتاني صفني عجاني؛ وخصى صغيرة غير نازلة، وتثدي حين البلوغ. يحتاج هؤلاء الأشخاص الناشئين نشأة الذكور إلى إصلاح الاحليل التحتاني في الطفولة واستئصال الثدي في المراهقة. ويتظاهر المرضى المصابون بنقص ندرجة أكثر شدة بضخامة بظر والتحام الشفر وقد ينشؤون نشأة الإناث.

إن التدبير الجراحي والنفسي الجنسي لهؤلاء المرضى معقّد ويتطلب التزاماً فعالاً من الأهل والمريض في أثناء المراحل المناسبة من التطور.

٤- اضطرابات أخرى تصيب ذكور 46,XY:

متلازمة بقاء قناة موللر: هي وجود رحم عند ذكر طبيعي. قد تنتج هذه الحالة عن طفرات في AMH أو في مستقبله (AMHR2).

قد يُستأصل الرحم، ولكن يجب تجنب أذية أوعية الأسهر.

يحدث إحليل تحتاني معزول في ١ من ٢٠٠ ذكر ويعالج بالإصلاح الجراحي. أغلب الحالات مجهولة السبب، وإن وجود إحليل تحتاني قضيبي صفني وتطور قضيب سيئ، أو اختفاء خصية ثنائي الجانب يتطلب الاستقصاء بحثاً عن اضطراب في التطور الجنسي (عيب بعمل التستوستيرون).

الخصية الهاجرة (خصية غير نازلة وحيدة الجانب) تصيب أكثر من ٣٪ من الصبيان عند الولادة، ويجب تثبيت الخصى إذا لم تنزل خلال ٦-١٢ شهراً من العمر.

واختفاء الخصية ثنائي الجانب أقل حدوثاً ويجب فيه الشك بعوز موجهات قندية أو اضطراب في التطور الجنسي DSD.

والخصية الصاعدة حالة معروفة متميزة لكن تدبيرها غير واضح على نحو عام.

٢- 46,XX DSD إناث مُندرجة (androgenized females):

تحدث الندرجة غير الملائمة للإناث (دعيت سابقاً خنوثة أنثوية كاذبة) حين يحوي القند (المبيض) مادة خصوية مفرزة للإندروجين أو بعد تعرض زائد للإندروجين.

الاضطرابات التي تسبب ندرجة في نمط نووي karyotype أنثوي (DSD 46,XX):

١- تمايز قندي متغيّر gonadal transdifferentiation:

قد يوجد نسيج خصوي في DSD 46,XX (ذكور 46,XX) تالٍ لإزفاء SRY أو تضاعف SOX9 أو شذوذ في RSPO1.

٢- التعرض الزائد للإندروجين:

عوز ٢١- هدروكسيلاز (فرط تنسج كظري خلقي CAH):

السبب الأكثر شيوعاً لفرط التنسج الكظري CAH هو عوز ٢١-هدروكسيلاز (21-OHD). تبلغ نسبة حدوثه بين ١ من ١٠٠٠٠ و١٥٠٠٠، وهو السبب الأكثر شيوعاً للندرجة في إناث

● **تمايز مبيضي متغيّر ovarian transdifferentiation:**
- خنوثة حقيقية (46,XX).
- ذكر XX (DSD خصوي 46,XX).
● **زيادة تركيب الإندروجين:**
- عوز أروماتاز (CYP19).
- عوز بعض الإنزيمات الأخرى.
- طفرات مستقبل الستيروئيد القشري.
● **التعرض الزائد للإندروجين:**
- أورام أمومية مرجِّلة.
- أدوية إندروجينية.
● **آفات غير مرجِّلة للسبيل التناسلي الأنثوي:**
- سوء تنسج مبيضي.
- عدم تكون موللر.
- عدم تكون مهبل.

الجدول (٣) الأسباب الجينية لندرجة نمط نووي أنثوي DSD 46,XX

ذوات النمط النووي 46,XX. تتعرض المصابات متماثلات الأعراس أو متخالفات الأعراس لطفرات شديدة في الإنزيم ٢١-هدروكسيلاز (CYP 21A2). تسبب هذه الطفرات حصاراً في التركيب الكظري للستيروئيد القشري والستيروئيد المعدني، مما يزيد OH-17 بروجيستيرون، ويُحول طلائع الستيروئيد إلى سبيل تركيب الإندروجين. يسبب تركيب الإندروجين المتزايد في الرحم ندرجة الجنين الأنثى في الثلث الأول من الحمل.

تشاهد أعضاء تناسلية مبهمة حين الولادة، مع درجات متفاوتة من ضخامة البظر والتحام الأشفار.

وهناك الشكل المضيّع للملح من 21-OHD الناجم عن عوز مشترك شديد للستيروئيد القشري والستيروئيد المعدني. يتظاهر على شكل هجمات في الرضع قد تهدد الحياة وتحتاج إلى علاج إسعافي بالسوائل والستروئيدات، يجب أن يفكر بتشخيص عوز 21-OHD في كل طفل لديه أعضاء تناسلية مبهمة مع أقناد غير مجسوسة في الجانبين.

ويتظاهر الشكل المرجل التقليدي من عوز 21-OHD في الإناث أيضاً بأعضاء تناسلية مبهمة.

أما في الشكل غير التقليدي من عوز 21-OHD فتُنتج مقادير مفرطة من الإندروجين. والمظاهر الأكثر مشاهدةً في هذه الحالات هي الشعرانية وقلة الطمث والعد. ويعد هذا واحداً من الاضطرابات المتنحية الأكثر شيوعاً في البشر: إذ تبلغ نسبة حدوثه ١ من ١٠٠-٥٠٠ عند الكثير من الشعوب و١ من ٢٧ عند اليهود الأشكيناز من منشأ شرق أوربا.

المعالجة:

تتطلب الأزمات الحادة المضيّعة للملح الإنعاش بالسوائل وإعطاء هدروكورتيزون وريدياً، وحالما تستقر الحالة يجب أن تعطى الستيروئيدات القشرية لتصحيح عوز الكورتيزول وتثبيط تحريض ACTH، واقيةً بذلك من ترجيل virilization أكثر.

هدف المعالجة هو استعمال الجرعة الأخفض من الستيروئيد القشري التي تثبط بشكل ملائم إنتاج الإندروجين الكظري من دون التسبب بعلامات فرط ستيروئيد قشري. تعالج الحالات المضيعة للملح بإعاضة الستيروئيد المعدني.

ومازالت المقاربات العلاجية الأحدث - مثل مضادات الإندروجين ومثبطات الأروماتاز (لحصر إغلاق مشاش باكر)- قيد التقييم.

تجرى للبنات المصابات بندرجة تناسلية شديدة ناتجة من عوز 21-OHD تقليدي مداخلات لإعادة بناء مهبلي واختزال بظري، لكن التوقيت الأمثل لهذه الإجراءات قيد المناقشة. وتوجد في بعض المراكز عتبة عليا للشروع بجراحة البظر: لأن القدرة على تحقيق الإيغاف orgasm قد تتأثر بهذه الجراحة. وإذا أجريت الجراحة في الطفولة قد يكون ضرورياً إجراء إصلاح الكثير أو توسيع مهبلي دوري في المراهقة أو البلوغ.

تصاب الكثير من النساء المصابات بعوز 21-OHD بالمبيض متعدد الكيسات، وتكون الخصوبة فيهن منخفضة ولاسيما حين يكون الضبط سيئاً. تتحقق الخصوبة في ٥٠-٩٠٪ من النساء، لكن كثيراً ما يتطلب الأمر تحريض الإباضة.

٣- اضطرابات أخرى تصيب الإناث من النمط 46,XX:

يحدث غياب المهبل الخلقي بالترافق مع عدم تكون أو نقص تصنع موللر كجزء من متلازمة Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser. يجب التفكير بهذا التشخيص في إناث طبيعيات في النمط الظاهري ولديهن انقطاع طمث أولي. تتضمن المظاهر المرافقة الأكثر ندرة شذوذات كلوية وشذوذات في العمود الفقري الرقبي.

الأمراض الشاملة لعدة غدد صم

منيف مرعي

أولاً- قصور الغدد الصم المتعدد:

(متلازمات اعتلال الغدد الصم المتعدد المناعي الذاتي polyglandular autoimmune syndromes) قد يصيب خلل مناعي ذاتي عدة غدد صم في آنٍ واحد. وأكثر هذه الاختلالات شيوعاً المشاركة بين قصور الدرق الأولي وداء السكري من النمط(١) أو أي منهما مع مرض أديسون أو فقر الدم الوبيل.

١- اعتلال الغدد الصم المتعدد المناعي الذاتي صنف (١) (A.P.S-1): هو اضطراب سببه طفرات في الجين AIRE الموجود في ظهارة التوتة (التيموس). هذه الطفرات تؤدي إلى بقاء لمفاويات من التوتة تتفاعل مع أضدادها الذاتية وتسبب اضطراباً مناعياً ذاتياً.

تبدأ هذه المتلازمة أولاً بالإصابة بداء المبيضات candidiasis ثم تتبعها الأمراض الأخرى كداء أديسون والسكري نمط(١) وفرط نشاط الدريقات والبهاق، وحثل الأظافر ونقص تصنع ميناء الأسنان.

٢- اعتلال الغدد الصم المتعدد المناعي الذاتي صنف(٢) (A.P.S-2): لا تترافق هذه المتلازمة وداء المبيضات وتعرف بمتلازمة شميدت Schmidt التي تجمع قصور الدرق الأولي ومرض أديسون وداء سكري١. وقد ينضم إليها الداء البطني celiac disease.

ثانياً- الأورام الغدية الصماوية المتعددة multiple endocrine neoplasia:

أطلق هذا الاسم على حدوث أورام متزامنة أو متتالية في عدة غدد صم (انظر الجدول).

هذه الحالة تورث كصفة جسدية سائدة تنشأ من طفرات مولدة للأورام وقد تم عزل أغلبها.

الأشخاص الحاملون للطفرة قد يورثونها لأبنائهم، لكن مظاهرها تحتاج إلى طفرة في جين جسدي.

يكمن العيب defect في متلازمة الأورام الغدية الصماوية المتعددة نمط -١ (MEN-1) في جين متوضع على الذراع الطويل للصبغي II، يدعى هذا الجين MENIN. وهو يمنع استنساخ العامل JunD المسؤول عن منع العملية الورمية.

MEN-2a وMEN-2b يحدثان بسبب طفرات في الجين RETالمولد للأورام على الصبغي العاشر.

التدبير: يتم تدبير هذه الأورام وفق طرائق العلاج المعروفة لهذه الأورام التي تحدث في غير المصابين بهذه المتلازمات.

والمهم أن كشف الاستعداد لهذه الأورام من خلال النخل السنوي قد يسمح بعلاجها باكراً.

متلازمة الأورام الغدية الصماوية المتعددة:

المتلازمة نمط ١	Type 1	M.E.N.
الدريقات (جارات الدرق)	٩٥٪	أورام غدية أو فرط تنسج
النخامى	٧٠٪	أورام غدية - برولاكتينوما - ضخامة نهايات
المعثكلة	٤٠٪	● أورام خلايا جزيرة لانغرهانس ● ورم مفرز للغاسترين (زولينجر اليسون) ● أورام غدية غير مفرزة
قشر الكظر	٤٠٪	أورام غدية غير مفرزة
الدرق	٢٠٪	عقد درقية وحيدة أو متعددة

المتلازمة نم: ٢- أ MEN Type 2a:

المتلازمة نمط ٢ - أ	Type 2a	M.E.N.
الكظر	كل الحالات تقريباً	(ورم القواتم الذي يكون ثنائي الجانب في ٧٠٪ من الحالات) متلازمة كوشينغ
الدرق	تقريباً كل الحالات	ورم لبي مفرز للكالسيتونين
الدريقات	٩٠٪	فرط تنسج

المتلازمة ٢- ب - MEN Type 2b: هي تظاهرات Type 2a نفسها مع وجود مظهر سريري لمتلازمة مارفان وعصبونات عقدية ganglioneuroma، لكن من دون إصابة الدريقات. كما تظهر أورام عصبية (عصبومات) حول الشفاه وعلى اللسان.

الداء السكري

محمد محسن الصالح

(سكر الدم وغلوكوز الدم كلمتان مترادفتان أينما وردتا في هذا البحث).

يعدّ الغلوكوز الوقود الاستقلابي الأساسي للدماغ في الشروط الفيزيولوجية، وبالمقابل تؤكسد الأعضاء الأخرى الحموض الدسمة إضافة إلى الغلوكوز. ونظراً لاعتماد الدماغ الاستثنائي على الغلوكوز، ولأنه لا يستطيع صنعه، ولا يستطيع خزنه بشكل غليكوجين لأكثر من دقائق قليلة؛ فإنه يحتاج إلى مؤونة غلوكوز مستمرة من الدوران. وعدا ذلك، يعدّ الغلوكوز عنصراً مهماً في عمليات الإنشاء الحيوي للعديد من المركبات التي تدخل في تركيب الأغشية الخلوية والبروتينات المغلكزة (المرتبطة بالغليكوزيل) glycosylated proteins. وبحسبان القيمة الحياتية الفورية للمحافظة على تركيز غلوكوز البلازما؛ فليس من المستغرب بعد هذا كله أن تكون الآليات الفيزيولوجية التي تمنع نقص سكر الدم أو تصححه بسرعة متطورة ودقيقة.

تُصان مستويات الغلوكوز ضمن حدود ضيقة، وتعتمد على معدلات دخول الغلوكوز إلى الدوران وقبطه من النسج. تشتمل النسج الرئيسة التي تنظم مستويات الغلوكوز في الدم على الكبد - بإنتاجه وقبطه - والعضل الهيكلي - بقبطه -وهذه الآليات فعالة جداً إلى حدّ أن نقص سكر الدم حادث سريري غير شائع ما عدا نقص سكر الدم التالي للمعالجة بالإنسولين أو السلفونيل يوريا أو عند الكحوليين.

مصادر الغلوكوز:

يشتق الغلوكوز من **ثلاثة مصادر** رئيسة هي:

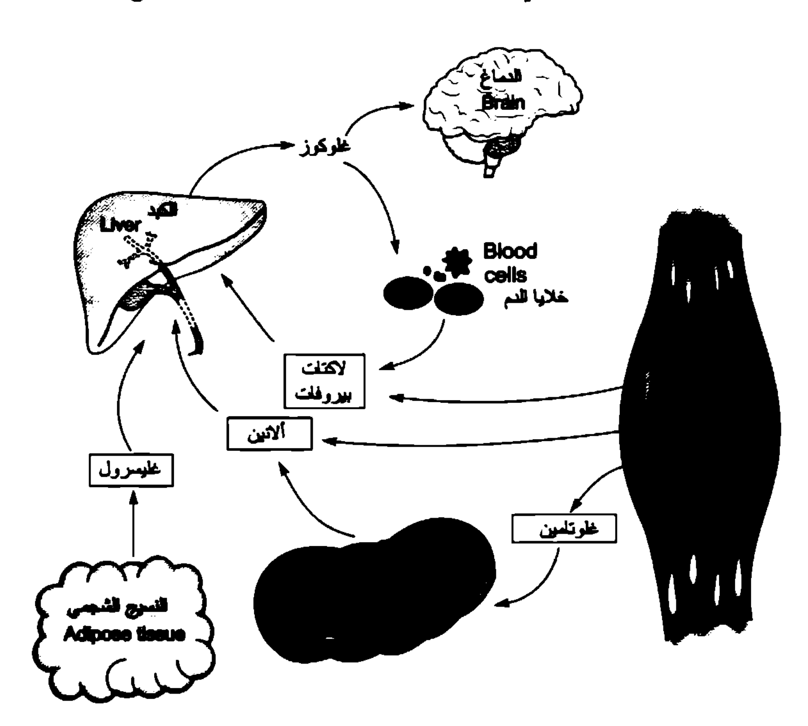
١- الامتصاص المعوي التالي لهضم الكاربوهيدرات الطعامية.

٢- تحلل الغليكوجين glycogenolysis.

٣- استحداث السُكّر gluconeogenesis، بمعنى: تشكل الغلوكوز من مصادر غير سكرية مثل اللاكتات والبيروفات والحموض الأمينية، ولاسيما الألانين والغلوتامين، وعلى نحو أقل، الغليسيرول (الشكل١).

ينتج الكبد الغلوكوز من الغليكوجين glycogen، ويولد الكبد والكلية الغلوكوز بما يسمى استحداث السُكّر gluconeogenesis.

ومع وجود الأجهزة الإنزيمية اللازمة لإنشاء الغليكوجين وحلمهته في معظم النسج؛ فإن الكبد والكليتين هما العضوان الوحيدان اللذان يمتلكان إنزيم glucose-6-phosphatase الضروري لتحرر الغلوكوز إلى الدوران بمستويات كافية للسماح لهذه الأعضاء بالمساهمة في بحيرة



الشكل (١)

الغلوكوز الجهازية.

مصير الغلوكوز:

هناك العديد من المصائر الاستقلابية للغلوكوز الذي يُنقل إلى داخل الخلايا، علماً أن الضياع الخارجي قليل جداً في الأحوال الطبيعية.

يمكن للغلوكوز:

١- أن يُخزَّن بشكل غليكوجين.

٢- أو أن يتحلل؛ ليتحول إلى بيروفات - الذي يمكن أن يُرجع إلى لاكتات، أو يُنقل أمينه؛ ليشكل الألانين - أو يتحول إلى acetyl coenzyme A (CoA) - الذي إما أن يُؤكسد إلى ثاني أكسيد الكربون وماء عبر حلقة حمض ثلاثي الكربوكسيل tricarboxylic acid cycle وإما أن يتحول إلى حموض دسمة تخزَّن كثلاثي غليسيرول - أو يستخدم لإنشاء الأجسام الكيتونية أو الكولستيرول.

٣- وأخيراً، يمكن للغلوكوز أن يتحرر إلى الدوران.

تختلف هذه المصائر باختلاف الأعضاء.

العوامل الهرمونية المنظمة لتوازن الغلوكوز:

يعد الإنسولين المنظم الهرموني الأساسي لاستقلاب الغلوكوز، وقد اكتشفه "بانتنغ" و"بست" عام ١٩٢١. ينشأ الإنسولين في خلية بيتا في جزيرات لانغرهانس Islets of Langerhans المعثكلية التي هي مجموعات عنقودية من النسيج الغدي الداخلي الإفراز endocrine مبعثرة في النسيج المعثكلي خارجي الإفراز exocrine.

تشكل الجزيرات عند الإنسان الكهل ما نسبته ١٪-٢٪ من كتلة المعثكلة، وهي ذات تركيبات معقدة سواء من حيث الخلايا أو الوظيفة.

هناك أربعة أنماط رئيسة من الخلايا الصماوية في جزيرات الثدييات:

١- خلية بيتا المنتجة للإنسولين insulin.

٢- خلية ألفا المنتجة للغلوكاغون glucagon.

٣- خلية دلتا المنتجة للسوماتوستاتين somatostatin.

٤- الخلية المنتجة لعديد الببتيد المعثكلي pancreatic polypeptide.

تدعى الخلايا الثلاث الأخيرة الخلايا غير البائية non B cells.

تكمن الوظيفة الرئيسة لخلية بيتا المعثكلية في إنتاج الإنسولين وخزنه وتنظيم إفرازه.

يضبط معدّل الإنشاء الحيوي لطليعة الإنسولين بعدد من العوامل، أهمها: المغذيات nutrients، والنواقل العصبية، والهرمونات، ويعدّ الغلوكوز أكثر تلك العوامل الفيزيولوجية أهمية.

يتألف الإنسولين من سلسلتي عديد ببتيد، وتتألف السلسلة A من ٢١ حمضاً أمينياً، في حين تتألف السلسلة B من ٣٠ حمضاً أمينياً. ترتبط السلسلتان إحداهما بالأخرى تكافئياً بروابط ثنائية السلفيد:

- الأول بين Cys A7 وCys B7.
- الثاني بين Cys A20 وCys B19.

كما يوجد رابط إضافي ضمن السلسلة A يصل السيستئين Cys A6 بالسيستئين A11، (الشكل٢).

	B30	A8	A10
إنساني	Thr	Thr	Ile
خنزيري	Ala	Thr	Ile
بقري	Ala	Ala	Val

الشكل (٢)

يخفض الإنسولين مستويات غلوكوز الدم بالطرائق التالية:

١- تثبيط تحلل الغليكوجين واستحداث السُكَّر في الكبد، وبالتالي ينقص الإنتاج الكبدي من الغلوكوز.

٢- تحريض قبط الغلوكوز إلى داخل العضل الهيكلي، وعلى نحو أقل إلى النسيج الشحمي وعضلة القلب.

يُنظِّم معدل إفراز الإنسولين بعدد من العوامل، ويُعدّ الغلوكوز أكثر هذه العوامل أهمية.

لنقص تركيز الغلوكوز في البلازما تأثير مثبط فوري في إفراز الإنسولين، فيحد بالتالي من هبوط مستوى غلوكوز البلازما هبوطاً إضافياً.

يعدُّ الإنسولين هرموناً حرجاً، فعوزه الشديد وزيادته قد يكونان مميتين، لكنه - على أي حال - ليس الهرمون المنظم الوحيد للغلوكوز. تواجه تأثيرات الإنسولين آنفة الذكر ما يسمى هرمونات التنظيم المضاد، وهي تشمل الغلوكاغون والإيبينفرين وهرمون النمو والكورتيزول.

قبط الغلوكوز واستقلابه في النسج:

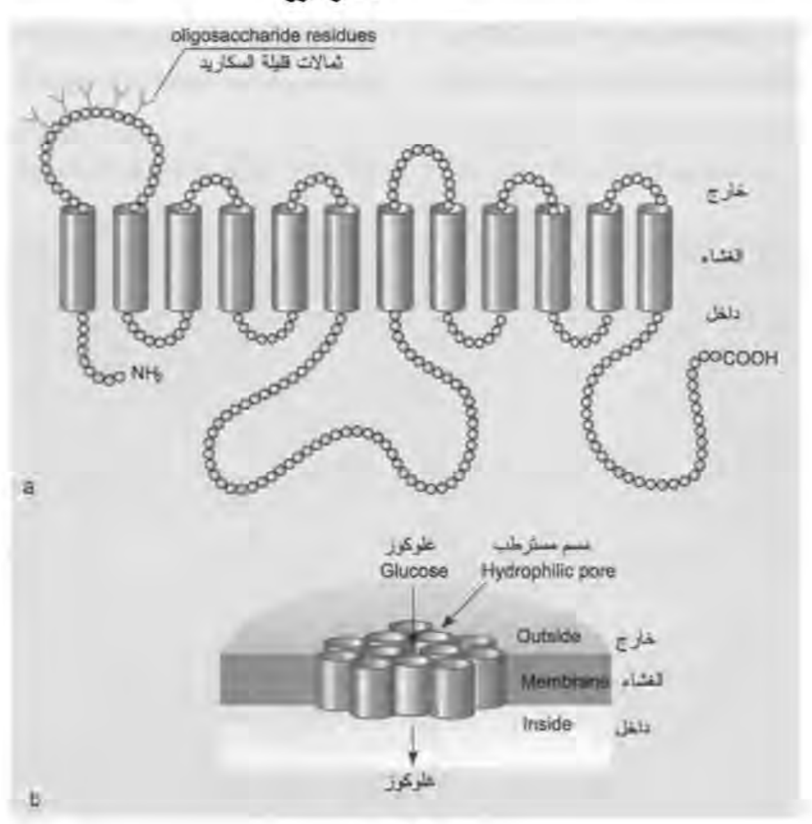
حين صيام ليلة كاملة في حالة الراحة، يستقلب الجسم الغلوكوز بالمقدار نفسه الذي يُنتجه، أي بمعدل ١,٨-٢,٢ ملغ/د/كغ.

والنسج غير المعتمدة على الإنسولين مسؤولة عن نحو ٧٠٪ من إزالة الغلوكوز القاعدي basal glucose disposal. ويكون معدل استخلاص extraction الغلوكوز منخفضاً - نحو ٠,٠١- ٠,٠٣ - في النسج ما عدا الدماغ حيث يكون معدل الاستخلاص مرتفعاً - نحو ٠,٠٩ - وهو مسؤول عن نحو ٥٠-٦٠٪ من إزالة الغلوكوز القاعدي. يتأثَّر هذا النمط من القبط بالعديد من العوامل التي تشتمل على التوزع المختلف للأشكال الإسوية من نواقل الغلوكوز المتنوعة التي تسهِّل نقل الغلوكوز، وعلى قابلية النسج لاستخدام مصادر وقود بديلة، وعلى ممال الغلوكوز بين السائل الخلالي والعصارة الخلوية.

نواقل الغلوكوز:

لما كان الغلوكوز مُحباً للماء (مسترطب) hydrophilic؛ لا يستطيع الانتشار عبر غشاء الخلية. يتم دخول الغلوكوز الدموي إلى النسج بوساطة مجموعة من النواقل البروتينية GLUT المسهِّلة والتي تحفِّز نقل الغلوكوز إلى أدنى من ممال تركيزه. يوضح (الشكل٣) بنية بروتين ناقل الغلوكوز.

وقد حددت سبعة أشكال إسوية isoforms وظيفية، وهي: GLUT 1-4 وGLUT 8-10 في حين يعدّ GLUT5 ناقلاً للفركتوز.



الشكل (٣)

● **GLUT-1**: هو أول عامل تمَّ عزله وتحديد خصائصه، وهو واسع الانتشار مع وجود مستويات عالية منه في الكريات الحمر والخلايا البطانية للأوعية الدموية المخية.

● **GLUT-2**: هو ناقل غلوكوز منخفض الألفة، يوجد في الكبد والمعى والكلية وخلايا بيتا المعثكلية.

● **GLUT-3**: يعبر عنه في العصبونات neurones ومثل GLUT -1في الحاجز الدماغي الدموي والخلايا الدبقية gliaIسامحاً للغلوكوز بالدخول إلى الدماغ.

● **GLUT-4**: هو الناقل الحساس الرئيس للإنسولين، ويعبر عنه حصرياً تقريباً في العضل الهيكلي وعضلة القلب والخلايا الشحمية.

وعلى النقيض من معظم نواقل الغلوكوز التي تتوضع بشكل أولي على غشاء سطح الخلية: فإن هذا الناقل الذي ينشأ في جهاز غولجي الخلوي يُحجز في حويصلات خاصة تتوضع على نحو رئيس في العصارة الخلوية في الشروط القاعدية.

ينبه الإنسولين نقل الغلوكوز في العضل والخلايا الشحمية بإحداثه إزفاء translocation الحويصلات المحتوية على GLUT- 4 باتجاه الغشاء البلازمي الذي تندمج معه. ومنذ ولوجها الغشاء البلازمي: فإنها تعمل بصفة ثقوب تسمح بدخول الغلوكوز (الشكل ٤).

إن هذه العملية عكوسة، فعندما تهبط مستويات الإنسولين الدورانية تتحرك بروتينات GLUT- 4 من الغشاء البلازمي بعملية الالتقام الخلوي endocytosis، وتعيد الدورة راجعة إلى حجيرات خزنه الحويصلية.

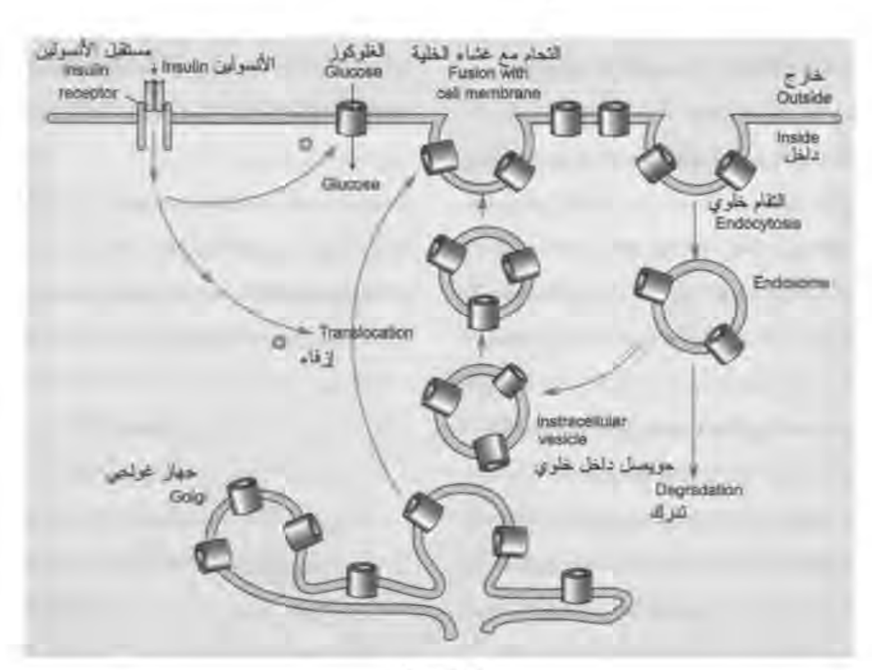
إن زيادة كثافة وحدات GLUT-4 على سطح الخلايا العضلية والشحمية استجابةً للإنسولين قد تسبب زيادة قبط الغلوكوز إلى داخل تلك النسج تقدر بعدة أضعاف: مادام القادم من الغلوكوز سريع الزوال أيضاً (عبر إنشاء الغليكوجين أو تحلل الغلوكوز) بحيث تبقى تراكيزه داخل الخلوية أخفض من تراكيزه خارج الخلوية.

وعلى المدى البعيد، للإنسولين شأن في الحفاظ على المستويات الطبيعية من بروتينات GLUT- 4 في العضل والشحم.

وتُحرِّض التمارين أيضاً إزفاء GLUT- 4 إلى الغشاء البلازمي في العضل الهيكلي.

ويزداد المحتوى الكلي من GLUT- 4 في العضل الهيكلي والخلايا الشحمية بعد التدريبات الفيزيائية، ويسهم ذلك في التأثيرات المفيدة بعيدة المدى للتمرينات في حساسية البدن للإنسولين.

●**GLUT-8**: يسمى أيضاً **GLUT - X1**، يوجد ضمن أجسام الخلايا العصبية في الدماغ وفي الخصيتين والكظرين. وتوجد تراكيز عالية نسبياً في الوطاء hypothalamus والمناطق الدماغية الأخرى التي تحتوي على عصبونات حساسة للغلوكوز، والتي يتأثر معدل وجودها بمستويات الغلوكوز المحيطة بها.



الشكل (٤)

● **GLUT-9 & 10**: يوجد GLUT- 9 في الدماغ والنسج اللمفية lymphoid، في حين توجد المستويات العالية من الـ GLUT-10 في الكبد والمعثكلة.

وشأن وظيفة هذين الناقلين غير واضح تماماً بعد.

مستقبل الإنسولين:

يعدّ ارتباط الإنسولين بمستقبلاته الغشائية الخطوة الأولى لفعل هذا الهرمون الخلوي.

مستقبل الإنسولين **receptor** هو غليكوبروتين يتوضع على الأغشية البلازمية للخلايا، وهو مكوثر يتألف من وُحَيدتي ألفا subunit تشتملان على مواضع لربط الإنسولين، ووحيدتي بيتا تحتويان على حقول عابرة للغشاء.

يتلو ارتباط الإنسولين إلى وحيدتي ألفا حدوث شلال من العمليات على الركائز الخلوية المختلفة التي تترجم لاحقاً إلى ما يسمى الأفعال البيولوجية للإنسولين.

الداء السكري diabetes mellitus هو مجموعة من الاضطرابات المتغايرة سريرياً وجينياً تتميز بارتفاع مستويات الغلوكوز في الدم ارتفاعاً غير طبيعي.

ينجم فرط سكر الدم hyperglycemia عن عوز إفراز الإنسولين أو مقاومة خلايا البدن لأفعاله أو مزيج من كليهما، ويترافق ذلك واضطرابات استقلاب الكاربوهيدرات والدسم والبروتين.

التصنيف:

يفيد وضع تصنيف مناسب لداء السكري في تحديد المصابين بهذا الداء وتصنيفهم ومعالجتهم المعالجة المناسبة كما يخدم في التزود بوسيلة مهمة لإجراء الدراسات الوبائية وتحديد عوامل الخطورة لانتشار المرض بغية وضع الخطط اللازمة للوقاية والعلاج.

وضع أول تصنيف لداء السكري من قبل منظمة الصحة العالمية في أواخر سبعينيات القرن الماضي، ثم توالت التصنيفات، واعتمد في بداية القرن الحالي **التصنيف** التالي من قبل منظمة الصحة العالمية والجمعية الأمريكية لداء السكري:

١- داء سكري نمط ١ Type 1 DM.

٢- داء سكري نمط ٢ Type 2 DM.

٣- أنماط نوعية أخرى لداء السكري.

٤- داء السكري الحملي gestational DM.

أولاً- داء السكري نمط ١:

يشكل هذا النمط نحو ٥٪-١٠٪ من مجموع حالات متلازمة داء السكري.

يشيع حدوثه عند الأطفال والمراهقين، ويتميز ببدء الأعراض بدءاً مفاجئاً والميل لحدوث فرط كيتون الدم ketosis (ارتفاع تراكيز الأجسام الكيتونية في الدم)، ويحتاج جميع المصابين بهذا النمط إلى المعالجة بالإنسولين من أجل البقاء على قيد الحياة.

وليس من النادر إصابة الكهول بهذا النمط من داء السكري؛ إذ تشير معظم الدراسات إلى أن نحو ٢٠٪ من الأشخاص الذين يصنفون بادئ ذي بدء على أنهم مصابون بداء السكري نمط ٢ هم أشخاص مصابون بالنمط ١ بطيء التطور.

ينجم داء السكري نمط ١ عن تخرب خلايا بيتا المعثكلية الذي يؤدي إلى نقص تام في إفراز الإنسولين (عوز مطلق).

هناك شكلان لهذا التخرب:

١- **التخرب منيع الذات autoimmune**: وهو تخرب متواسط بالخلايا، يدمر خلايا بيتا المنتجة للإنسولين.

تشتمل الواصمات markers التي تدل على التخرب منيع الذات على: أضداد خلايا الجزيرات وأضداد الإنسولين وأضداد الغلوتاميك أسيد دي كاربوكسيلاز GAD وأضداد التيروزين فوسفاتاز IA-2 وIA-2B.

توجد أضداد خلايا الجزيرات في نحو ٧٠٪ من المرضى المشخصين حديثاً مقارنة مع ٣٪ في الأصحاء، في حين يمكن كشف أضداد الـ GAD قبل نحو ١٠ سنوات من التشخيص كما أنها توجد في نحو ٧٥٪ من مرضى النمط ١ المشخصين حديثاً.

إن المُعيِّنات الجينية هي عوامل خطر مهمة لحدوث داء السكري نمط ١، ولاسيما جينات مستضد الكرية البيضاء الإنساني HLA في جهاز التوافق النسيجي والموجودة على الصبغي ٦.

لكن معدل حدوث داء السكري نمط ١ في التوائم المتماثلة لا يتخطى ٣٠٪-٥٠٪، وهو ما يوحي أن العامل الجيني ليس العامل الحاسم وحده لحدوث داء السكري نمط ١ منيع الذات.

لم تحدد على نحو نهائي العوامل التي تطلق عملية المناعة الذاتية وتدمير خلية بيتا المعثكلية، لكن العوامل المحيطية (البيئية) يمكن أن تطلق الأذية الأولية للخلية، وتفاقم لاحقاً عملية التدمير، وتعدّ الأخماج الفيروسية أرجح العوامل المحيطية.

٢- يشتمل داء السكري نمط ١ أيضاً على **حالات يكون فيها سبب تدمير وتخرب خلايا بيتا مجهولاً** ولا علاقة له

بالمناعة الذاتية.

يصاب بهذا الشكل نسبة قليلة (٥٪-١٠٪) من المصابين بالسكري نمط ١. وهو أكثر شيوعاً في الأفارقة والآسيويين. وشأن الوراثة فيه قوي، لكنه لا يرافقه جينات التوافق النسيجي.

الإمراض: يحدث داء السكري نمط ١ نتيجة للتآزر بين عوامل جينية وبيئية ومناعية تؤدي في النهاية إلى تدمير خلايا بيتا المعثكلية. ويختلف مدى هذا التدمير وسرعته باختلاف الأشخاص. يبدأ عيب إفراز الإنسولين بالظهور حين تبلغ نسبة التدمير ٨٠٪ من كتلة خلايا بيتا.

تكون كتلة خلايا بيتا لدى الأشخاص المؤهبين وراثياً طبيعية حين الولادة، لكنهم يبدؤون بفقدانها نتيجة تدمير مناعي ذاتي قد يحدث بفترة أشهر أو سنوات. يُعتقد أن عملية المناعة الذاتية تحدث بوساطة محرض خمجي أو بيئي وبمؤازرة جزيء نوعي بخلايا بيتا.

تظهر الواصمات المناعية في معظم الأشخاص بعد حادثة الاستهلال وقبل أن يصبح داء السكري واضحاً سريرياً. وبعد ذلك تبدأ كتلة خلايا بيتا بالانحدار، ويُعطب إفراز الإنسولين تدريجياً، على الرغم من أن تحمل الغلوكوز يبقى طبيعياً. يختلف مدى هذا الانحدار وسرعته على نحو كبير باختلاف الأشخاص؛ إذ يتقدم بعض الأشخاص نحو داء السكري السريري سريعاً في حين يتطور المرض في غيرهم ببطء.

لا تظهر مظاهر السكري الصريحة إلى أن ينال التدمير نحو ٨٠٪ من خلايا بيتا، وعند هذه المرحلة تبقى بقية خلايا بيتا فعالة وظيفياً؛ لكنها لا تكفي للحفاظ على تحمل الغلوكوز طبيعياً.

إن الحوادث التي تبدو حين التحول من عدم تحمل الغلوكوز إلى السكري الصريح هي تلك التي تتطلب زيادة الاحتياجات من الإنسولين كما في حدوث الخمج أو في أثناء فترة البلوغ.

قد يتلو بدء التظاهرات السريرية لداء السكري نمط ١ فترة هدوء (شهر عسل)، في أثناء السنة الأولى أو الثانية من بداية المرض يمكن فيها ضبط داء السكري بمقادير قليلة من الإنسولين الخارجي المنشأ، ولا حاجة إلى المعالجة في بعض الحالات النادرة. وعلى أي حال، تنتهي هذه الفترة من إنتاج الإنسولين داخلي المنشأ - الذي تفرزه بقايا خلايا بيتا - حالما تُدمر عملية المناعة الذاتية ما تبقى من هذه الخلايا، ويصبح المرضى في حالة عوز إنسولين تام.

اعتبارات وراثية: يشتمل التأهب الوراثي لداء السكري نمط ١ على عدة جينات (مورثات).

يرواح معدل توافق الداء السكري نمط ١ في التوائم المتماثلة بين ٣٠٪ و٧٠٪؛ مما يشير إلى وجود عوامل إضافية تتدخل لتقرير حدوث داء السكري أو عدم حدوثه.

يتوضع الجين المؤهب الرئيس لداء السكري نمط ١ في منطقة HLA على الصبغي ٦. وإن تعدد الأشكال في منطقة HLA مسؤول عن ٤٠- ٥٠٪ من الخطر الجيني لحدوث داء السكري نمط ١.

يمتلك معظم المصابين بداء السكري نمط ١ أنماطاً فردانية haplotype لزمر التوافق النسيجي HLA DR3 و/أو HLA DR4.

وقد أظهرت تقنية تنقية النمط الجيني لمواضع HLA أن الأنماط الفردانية DQA1*0301 وDQB1*0302 وDQA1*501 وDQB1*0201 هي أكثر الأنماط التي ترافق حدوث داء السكري نمط ١؛ إذ إنها توجد في ٤٠٪ من الأطفال المصابين بداء السكري نمط ١ في الولايات المتحدة الأمريكية مقارنة مع وجودها بنسبة ٢٪ فقط في الأشخاص الطبيعيين.

يزداد خطر تطور داء السكري نمط١ بمقدار عشرة أضعاف في أقارب المصاب بالمرض، ومع ذلك، فإن معظم الأشخاص الذين يحملون الأنماط الفردانية المؤهبة لا يصابون بالمرض.

وعدا ذلك، فإن معظم المصابين بالسكري نمط ١ ليسوا أقارب درجة أولى للمصابين به.

عوامل المناعة الذاتية: مع أن خلايا جزيرات لانغرهانس المعثكلية الأخرى (ألفا ودلتا والخلايا المفرزة لـ pp) مشابهة لخلايا بيتا وظيفياً وجينياً، وتتجسد فيها معظم بروتينات خلايا بيتا، إلا أنها تستثنى - وعلى نحو غير قابل للتفسير- من حوادث المناعة الذاتية.

من وجهة التشريح المرضي، ترتشح جزيرات المعثكلة باللمفاويات، ويطلق على ذلك تسمية التهاب الجزيرات insulitis. وبعد أن تتدمر خلايا بيتا جميعها: تخمد العملية الالتهابية، وتضمر الجزيرات، وتختفي الواصمات المناعية.

تظهر دراسات عملية المناعة الذاتية في الأشخاص المصابين بداء السكري نمط١ **الموجودات التالية** في كلٍ من الذراعين الخلطي والخلوي للجهاز المناعي:

١- وجود الأضداد الذاتية لخلية الجزيرة.

٢- وجود لمفاويات فعالة في الجزيرات والعقد اللمفاوية حول المعثكلة وفي الدوران الجهازي.

٣- وجود اللمفاويات T التي تتكاثر حين تتحرَض ببروتينات الجزيرات.

٤- تحرر السيتوكينات ضمن الجزيرة الملتهبة.

ويبدو أن خلايا بيتا سريعة التأثر بالتأثيرات السمية لبعض السيتوكينات مثل عامل نخر الورم ألفا TNF-α والأنترفيرون غاما والأنترلوكين واحد IL-1.

تدعم النظريات الحديثة الفرضية القائلة بأن بدء العملية المناعية الذاتية يكون باتجاه جزيء واحد من جزيئات خلية بيتا، ثم يمتد إلى بقية الجزيئات حالما تدمر العملية المناعية خلايا بيتا، وتخلق سلسلة من المستضدات الثانوية.

الواصمات المناعية immunologic markers: أضداد خلية الجزيرة islet cell antibodies (ICAs) هي مركّب من أضداد مختلفة متعددة موجهة لجزيئات الجزيرة المتشكلية مثل glutamic acid decarboxylase (GAD) - المتوافر على نطاق تجاري - والإنسولين وIA-2/ICA-512 وغنغلوزيد الجزيرة، وتخدم بوصفها واصمات للعملية المناعية الذاتية في سياق داء السكري نمط ١.

تفيد معايرة ICAs للتمييز بين داء السكري نمط A1 منيع الذات والنمط B1 مجهول السبب كما تفيد في تحديد الأشخاص غير السكريين والذين هم في خطر إصابتهم بداء السكري نمط ١.

توجد ICAs في أكثر من ٧٥٪ من مرضى داء السكري نمط A1 المشخص حديثاً، وفي نحو ٥-١٠٪ من مرضى داء السكري نمط ٢ المشخص حديثاً، وأحياناً في مريضات داء السكري الحملي (< ٥٪)، كما توجد في نحو ٢-٣٪ من أقارب الدرجة الأولى للمصاب بداء السكري نمط١.

إن معايرة ICAs عند الأشخاص غير المصابين بالسكري هي وسيلة بحثٍ علمي نظراً لغياب أي معالجة وقائية مسموح بها للوقاية من حدوث التطور التدريجي نحو داء السكري نمط ١.

العوامل البيئية: اقترحت عوامل بيئية متعددة على أنها مثيرات لإطلاق عملية المناعة الذاتية في الأشخاص المؤهبين وراثياً، ومع ذلك، فليس لأي منها علاقة حاسمة بالمرض. وإن تحديد هذه المثيرات صعب؛ لأن الحادثة تسبق بدء المرض بسنوات عديدة.

تشتمل المحرضات البيئية المفترضة على الفيروسات (أكثرها سيطرة الفيروس كوكساكي Coxsackie وفيروس الحصبة الألمانية rubella)، وبروتينات حليب البقر، ومركّبات nitrosourea.

الصورة السريرية:

١- الأعراض: الأعراض التقليدية الرئيسة والشائعة لداء السكري نمط ١ هي البوال والعطاش ونقص الوزن وشواش الرؤية والتعب.

ينجم **البوال** عن الإبالة الأسمولية التالية لفرط سكر الدم. ويؤدي إلى ضياع الغلوكوز والماء الحر والكهارل electrolytes في البول. وقد ينبه بوال الفراش الليلي بدء داء السكري في الأطفال.

وينجم **العطاش** عن حالة فرط الأسمولية.

ونقص الوزن - مع **الشهية** الطبيعية أو المزدادة - عرض شائع في المصابين بالسكري نمط١ حين يتطور المرض فيهم على نحو تحت الحاد على مدى أسابيع. ينجم نقص الوزن بداية عن نفاد مخازن الماء والغليكوجين وثلاثي الغليسريد، في حين ينجم نقص الوزن المزمن عن نقص كتلة العضل؛ لأن الحموض الأمينية تتحول لتشكل الغلوكوز والأجسام الكيتونية.

يحدث **شواش الرؤية** نتيجة تعرض عدسة العين وشبكيتها إلى السوائل مفرطة الأسمولية.

يؤدي نقص حجم البلازما إلى حدوث الدوام dizziness والشعور بالضعف نتيجة نقص الضغط الانتصابي. ويسهم نقص بوتاسيوم البدن وتقويض بروتين العضل في هذا الضعف.

قد يكون المذل *paresthesia* المعمم أحد الأعراض حين التشخيص، ولاسيما حين يكون بدء المرض تحت حاد، وهو يعكس خللاً وظيفياً وقتياً في الأعصاب الحسية المحيطية، ويزول غالباً حين تعود قيم غلوكوز الدم إلى طبيعتها نتيجة المعالجة بالإنسولين؛ مما يدل على أن هذا الخلل ناجم عن انسمام عصبي سببه فرط سكر الدم.

وجدير بالذكر أن الحماض الكيتوني السكري قد يكون التظاهرة الأولى لداء السكري نمط ١ في ٢٠٪-٣٠٪ من الحالات.

٢- العلامات: تعتمد شدة الأعراض على درجة تطور عوز الإنسولين وفرط الأسمولية.

فحين يتطور عوز الإنسولين ببطء، ويكون المتناول من الماء كافياً للحفاظ على إطراح الغلوكوز، ويكون تركيز كلوريد الصوديوم خارج الخلوي مناسباً؛ يبقى المرضى يقظين نسبياً، وتكون العلامات السريرية قليلة، وتقتصر على النحول والتجفاف خفيف الشدة. أما إذا كان عوز الإنسولين شديداً؛ فإن تطور الحالة يصبح مأساوياً، وغالباً ما يراجع أهل المريض المستشفى ومريضهم في حالة حماض كيتوني سكري.

ثانياً- داء السكري نمط ٢:

يشكل هذا النمط نحو ٩٠٪ من مجموع حالات الداء السكري، ويتميز بوجود مقاومة لفعل الإنسولين في الكبد والعضل والنسيج الشحمي. تبدأ هذه المقاومة عموماً قبل ظهور أعراض المرض (مرحلة ما قبل سريرية).

وخلافاً لداء السكري نمط١ فإن المصابين بهذا النمط لا يحتاجون إلى المعالجة بالإنسولين لمنع حدوث بيلة الكيتون. وليسوا مؤهبين لحدوث الخلال. ومع ذلك، فقد يحتاج المصابون إلى المعالجة بالإنسولين لتصحيح فرط سكر الدم إذا ما أخفقت الحمية ومخفضات سكر الدم الفموية في السيطرة على ذلك.

وقد يحدث الخلال في ظروف معينة كالكرب المرافق للأخماج والرضوض.

ومع أن داء السكري نمط ٢ يصيب الكهول غالباً؛ فإنه قد يحدث في مرحلة الشباب، وقد أصبح ذلك شائعاً في هذه الأيام. ومع أن أسباب تطور الداء السكري نمط ٢ غير واضحة تماماً، إلا أن الدراسات والمعطيات تشير إلى وجود أساس وراثي قوي يكمن خلف حدوثه.

لم تحدد بعد الجينات المسببة لمعظم حالات هذا النمط، وهي الآن موضع أبحاث علمية مكثفة. وعلى الرغم من ترافق حدوث داء السكري نمط ٢ والعوامل الجينية: فإنه مرض متغاير في مسبباته نظراً لوجود دلائل قوية على شأن البدانة ونمط الحياة المريحة وزيادة المتناول من الحريرات على أنها عوامل خطر لحدوثه.

الإمراض: المقاومة للإنسولين وعيب إفرازه عاملان رئيسان لتطور داء السكري نمط ٢. وعلى الرغم من الجدل المثار حول العيب الأولي: فإن معظم الدراسات تدعم الفرضية القائلة: إن المقاومة تسبق عيب الإفراز. وإن داء السكري يحدث فقط حين يصبح إفراز الإنسولين غير كافٍ.

اعتبارات وراثية: لداء السكري نمط ٢ مكونة جينية قوية. تم التعرف إلى معظم الجينات الرئيسة التي تؤهب لهذا المرض، ومن الواضح أنه مرض متعدد الجينات والعوامل. وهناك مواضع جينية متعددة تساهم في التأهب له كما أن هناك عوامل بيئية (كالتغذية والفاعلية الفيزيائية) تعدل التعبير عن النمط الظاهري للمرض.

تبلغ نسبة توافق الداء السكري نمط ٢ في التوائم المتماثلة ٧٠-٩٠٪ كما أن نسبة زيادة خطر حدوث المرض في الأشخاص المولودين من أبوين مصابين بداء السكري نمط ٢ تقارب ٤٠٪.

توجد المقاومة للإنسولين - التي يمكن إظهارها بنقص استخدام الغلوكوز في العضل الهيكلي- في معظم أقارب الدرجة الأولى غير السكريين للمصابين بداء السكري نمط ٢. ومع ذلك، يبقى تعريف التأهب الوراثي تحدياً صعباً؛ نظراً لأن العيب الوراثي في إفراز الإنسولين أو فعله قد لا يظهر إلا بعد أن تتداخل عوامل وراثية أخرى وعوامل بيئية كالبدانة.

والطفرات في الجزيئات المختلفة المتداخلة في عمل الإنسولين (مثل مستقبل الإنسولين والإنزيمات التي تتداخل في استتباب الغلوكوز) مسؤولة عن جزءٍ صغيرٍ جداً من حالات داء السكري نمط ٢.

الفيزيولوجيا المرضية: يتميز داء السكري نمط ٢ بثلاثة اضطرابات فيزيولوجية مرضية وهي: عيب Defect إفراز الإنسولين والمقاومة المحيطية للإنسولين وفرط إنتاج الغلوكوز من الكبد.

والبدانة - ولاسيما الحشوية أو المركزية - شائعة في المصابين بداء السكري نمط ٢.

تفرز الخلايا الشحمية عدداً من المنتجات الحيوية مثل الليبتين وعامل نخر الورم ألفا والحموض الدسمة الحرة والأديبونكتين. تعدل هذه المنتجات إفراز الإنسولين وفعله ووزن البدن، وربما أسهمت في مقاومة الإنسولين.

في المراحل المبكرة من المرض، يبقى تحمل الغلوكوز طبيعياً على الرغم من مقاومة الإنسولين؛ لأن خلايا بيتا المعثكلية تعوض ذلك بزيادة إنتاج الإنسولين. وحين تستمر المقاومة وحالة فرط الإنسولينية المعاوضة فإن خلايا بيتا في بعض الأشخاص تصبح غير قادرة على الحفاظ على حالة فرط الإنسولينية، ويحدث ما يسمى ضعف تحمل الغلوكوز IGT الذي يتميز بحدوث ارتفاعات الغلوكوز ما بعد الطعام. يؤدي الانحدار الإضافي في إفراز الإنسولين والزيادة في إنتاج الغلوكوز من الكبد إلى ظهور الداء السكري الصريح مع ارتفاع سكر الدم الصيامي.

ترتفع تراكيز الواصمات الالتهابية مثل IL-6 والبروتين التفاعلي CRP-C في معظم مرضى داء السكري نمط ٢.

الاضطرابات الاستقلابية:

١- **المقاومة للإنسولين:** المظهر البارز لداء السكري نمط ٢ هو نقص مقدرة الإنسولين على العمل في النسج المحيطية المستهدفة، ولاسيما الكبد والعضل، وينجم عن تشارك التأهب الوراثي والبدانة. ومن ناحية ثانية، إن المقاومة للإنسولين نسبية: نظراً لأن المستويات فوق الفيزيولوجية

من الإنسولين الدوراني تعيد غلوكوز البلازما إلى الطبيعي.

تعطب المقاومة للإنسولين استخدام الغلوكوز في النسج الحساسة للإنسولين، وتزيد إنتاج الغلوكوز من الكبد، ويسهم كلا التأثيرين في حدوث فرط سكر الدم. إن زيادة إنتاج الغلوكوز من الكبد مسؤولة على نحو رئيس عن ارتفاع مستويات غلوكوز البلازما الصيامية في حين يؤدي نقص استعمال الغلوكوز المحيطي إلى فرط سكر الدم ما بعد الطعام.

لم تتضح تماماً الآلية الجزيئية الدقيقة للمقاومة للإنسولين في داء السكري نمط ٢.

٢- عيب إفراز الإنسولين: هناك علاقة تبادلية قوية بين إفراز الإنسولين والحساسية له.

في داء السكري نمط ٢ يزداد في البداية إفراز الإنسولين استجابة للمقاومة للإنسولين بغية المحافظة على تحمل طبيعي للغلوكوز. يكون عيب إفراز الإنسولين طفيفاً في البدء، ويشتمل على إفراز الإنسولين المحرض بالغلوكوز على نحو انتقائي، في حين تبقى الاستجابة الإفرازية للمحرضات غير الغلوكوزية - كالأرجنين- مصونة. وفي نهاية المطاف، يستمر عيب إفراز الإنسولين إلى أن يصل إلى مرحلة عدم كفاية الإفراز.

إن سبب هبوط القدرة على إفراز الإنسولين في داء السكري نمط ٢ غير واضح تماماً. وعلى الرغم من افتراض وجود عيب جيني ثانوي - يضاف إلى المقاومة للإنسولين- يؤدي إلى فشل خلية بيتا ؛ فإن الاستقصاءات الجينية المكثفة قد استبعدت إلى حد كبير وجود طفرات في جينات الجزيرات المصابة.

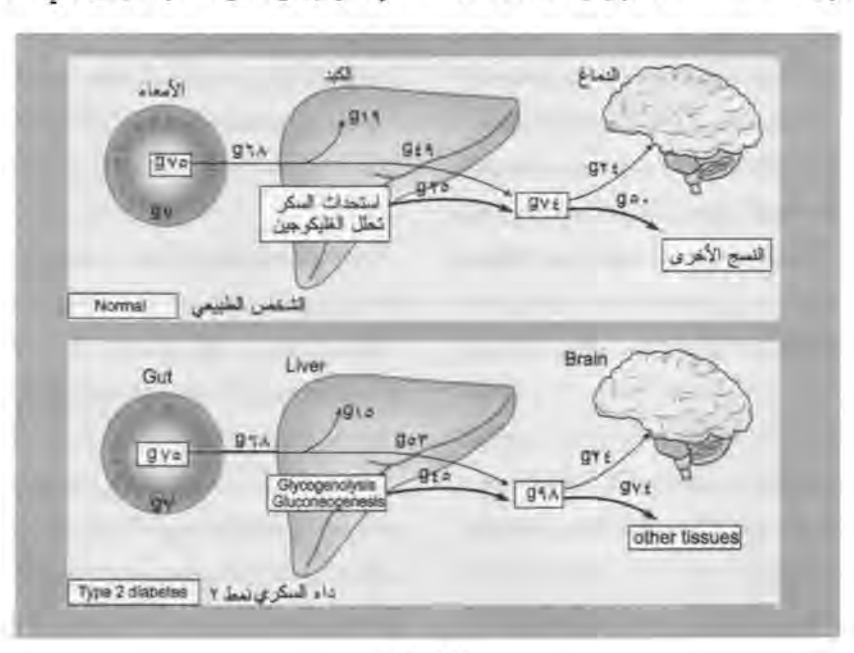
الأميلين **amylin** هو عديد ببتيد نشواني جزيري تفرزه خلايا بيتا مع الإنسولين، وهو يشكل توضعات ليفية نشوانية توجد في جزيرات المصابين بداء السكري نمط ٢ طويل الأمد، ولكن لم يتضح حتى الآن ما إذا كانت تلك التوضعات حدثاً أولياً أو ثانوياً وما هو مدى تأثيرها في إفراز الإنسولين وعمله.

قد تؤثر البيئة الاستقلابية في السكري تأثيراً سلبياً في وظيفة الجزيرة، فمثلاً، يعطب فرط سكر الدم المزمن وظيفة الجزيرة - سمية الغلوكوز **glucose toxicity** - مؤدياً إلى تفاقم فرط سكر الدم.

يترافق ضبط سكر الدم الجيد وتحسن وظيفة الجزيرة. ويمكن لارتفاع مستويات الحموض الدسمة الحرة أن يفاقم خلل وظيفة الجزيرة lipotoxicity.

٣- زيادة الإنتاج الكبدي من الغلوكوز: في داء السكري نمط ٢، تعكس مقاومة الإنسولين في الكبد فشل فرط إنسولين الدم في تثبيط استحداث الغلوكوز gluconeogenesis؛ مما يؤدي إلى فرط غلوكوز الدم الصيامي ونقص خزن الغليكوجين من قبل الكبد في حالة ما بعد الطعام (الشكل٥).

تحدث زيادة الإنتاج الكبدي من الغلوكوز مبكراً في سياق سير داء السكري نمط ٢، وتحدث بعد بدء عيوب إفراز الإنسولين والمقاومة للإنسولين في العضل الهيكلي.



الشكل (٥)

الصورة السريرية:

١- الأعراض: تشتمل الأعراض التقليدية لداء السكري نمط ٢ على البوال والعطاش وشواش الرؤية المتكرر والمذل والتعب، لكنها كلها أقل شدة من تلك المشاهدة في سياق داء السكري نمط١.

وقد يكون الكثيرون من المصابين بالسكري نمط ٢ لاعرضيين، ولاسيما المرضى البدينون الذين قد تكشف إصابتهم اتفاقاً في أثناء إجراء فحوص دموية منوالية.

وقد يراجع المصاب بداء السكري نمط ٢ العيادة الطبية نتيجة إصابته بأخماج جلدية مزمنة أو حكة معممة. وقد تكون العنانة العرض الأول الذي يكشف وجود هذا الداء في الرجال. ويكون التهاب المهبل المتكرر الشكوى الأولية في النساء المصابات بداء السكري نمط ٢، لذا يجب الشك بوجوده في كل النساء اللواتي لديهن التهاب مهبل بالمبيضات.

٢- العلامات: ليس لدى المرضى غير البدينين المصابين بالشكل الخفيف من المرض أي علامات فيزيائية مميزة حين التشخيص. أما المصابون البدينون فقد يكون لديهم أي نوع من أنواع توزع دهن الجسم، إلا أن ترافق السكري والبدانة المتوضعة في القسم العلوي من الجسم (البطن، الصدر، العنق، والوجه) أكثر شيوعاً.

يسمى هذا التوزع المركزي للدهن الشكل الذكراني android الذي يتميز بزيادة معدل الخصر/الورك waist/hip ratio، وهو يختلف عن التوزع البعيد عن المركز الذي يسمى الشكل الأنثواني gynecoid الذي يتوزع الدهن فيه في الأوراك والأفخاذ وعلى نحو أقل في القسم العلوي من الجذع.

تشير الدراسات والطرائق المستخدمة لتقييم دهن البدن أن البدانة الحشوية (تراكم الدهن في الثرب omentum والمساريق) يرافقها حدوث المقاومة للإنسولين، في حين ليس للدهن المتراكم في النسيج الشحمي تحت جلد البطن تأثير في عدم الحساسية للإنسولين.

ثالثاً- الأنماط الأخرى من داء السكري:

تشكل هذه الحالات نحو ٢٪ من مجموع حالات متلازمة داء السكري.

وهي حالات متغايرة جداً من الناحية السببية والسريرية.

فقد يكون اضطراب تحمل الغلوكوز ناجماً عن مرض في غدة صماء ما، في حين تكون العلاقة في حالات أخرى غير واضحة المعالم كما في متلازمات جينية معيّنة.

يمكن تقسيم أهم الحالات المترافقة والسكري إلى المجموعات التالية:

١- العيوب الجينية في وظيفة خلية بيتا genetic defects of beta cell function:

وهي تضم أنماطاً متعددة من داء السكري ترافقها عيوب جينية وحيدة نوعية.

تتميز معظم هذه الأنماط بنموذج وراثي سائد وببدء فرط سكر الدم في عمر مبكر، **وتضم:**

● **MODY1 (maturity -onset diabetes of the young):** نموذج نادر نجم عن عيب جين hepatocyte nucleur factor-4 alpha (على الذراع الطويل للصبغي ٢٠)، ووراثته جسدية سائدة.

الأعراض متوسطة إلى شديدة، ويحتاج ٣٥٪ من المرضى **للمعالجة** بالإنسولين.

● **MODY2:** ينجم عن عيب جين إنزيم الغلوكوكيناز (على الذراع الصغير للصبغي ٧)، وقد وصفت أكثر من ٤٠ طفرة تصيب هذا الجين.

يعدّ هذا الشكل أكثر أشكال MODY شيوعاً؛ إذ يشكل ٦٥٪ من حالات MODY. وهو أكثر الأشكال دراسةً ووراثته جسدية سائدة.

جدير بالتذكير أن لإنزيم الغلوكوكيناز شأناً مهماً في استقلاب الغلوكوز ضمن خلية بيتا، وهي خطوة رئيسة في إفراز الإنسولين، كما له شأن مهم في تكون الغليكوجين في الكبد.

أعراض داء السكري عند مرضى MODY2 متوسطة الشدة عادة.

ويمكن السيطرة على المرض بالحمية في ٧٥٪ من الحالات في حين يحتاج نحو ٢٠٪ إلى **المعالجة** بمخفضات سكر الدم الفموية، ويحتاج ٥٪ إلى المعالجة بالإنسولين.

● **MODY3:** ينجم عن عيب جين hepatocyte nuclear factor-1 alpha (على الذراع الطويلة للصبغي ١٢)، ويشكل نحو ١٥-٢٠٪ من حالات MODY، ووراثته جسدية سائدة.

يكون الداء السكري فيه من النوع الشديد عادة.

● **MODY4:** ينجم عن عيب جين insulin promoter factor-1 (على الذراع الطويلة للصبغي ١٣)، ووراثته جسدية سائدة، والأعراض متوسطة الشدة.

● **MODY5:** ينجم عن عيب جين hepatocyte nuclear factor-1 beta (على الذراع الطويلة للصبغي ١٧)، ووراثته جسدية سائدة، والأعراض متوسطة الشدة.

● هناك عيب آخر في وظيفة خلية بيتا ينجم عن طفرة في الدنا المتقدري mitochondrial DNA (داء سكري مع

صمم).

٢- العيوب الجينية في فعل الإنسولين:

هي أشكال نادرة من داء السكري تنجم عن عيوب جينية تورث وراثة سائدة. وهي **تضم:**

● **متلازمة المقاومة للإنسولين نمط type A insulin resistance A:** تصيب النساء الشابات. تنجم عن طفرات متعددة في مستقبل الإنسولين.

يترافق داء السكري مع مظاهر فرط الإندروجين (شعرانية، خشونة صوت...) وأحياناً داء الشواك الأسود.

Leprechaunism: يتميز بمقاومة شديدة للإنسولين ناجمة عن طفرات في جين مستقبل الإنسولين. يموت معظم المرضى في السنة الأولى من العمر.

● **سكري الضمور الشحمي lipoatrophic diabetes:** يتميز بوجود داء سكري ناجم عن المقاومة للإنسولين مع ضياع مناطقي أو تام للنسيج الشحمي تحت الجلد.

٣- أمراض المعثكلة خارجية الإفراز:

قد يحدث داء السكري أو اضطراب تحمل الغلوكوز نتيجة أمراض أو عيوب تصيب المعثكلة خارجية الإفراز. **وتشتمل على:** استئصال المعثكلة والتهاب المعثكلة الحاد والمزمن، ولاسيما الكحولي، وأورام المعثكلة وداء الصباغ الدموي hemochromatosis وتليف المعثكلة الكيسي ورضوض المعثكلة.

٤- اعتلالات الغدد الصم:

يحدث داء السكري أو اضطراب تحمل الغلوكوز في سياق العديد من أمراض الغدد الصم **مثل:**

● **ضخامة النهايات acromegaly:** ينجم عن ورم نخامي مفرز لهرمون النمو.

يحدث اضطراب تحمل الغلوكوز في نحو ٧٠٪ من المرضى في حين يحدث داء السكري في نحو ٣٠٪ منهم.

● **متلازمة كوشينغ:** تنجم عن الأورام المفرزة للستيروئيدات الكظرية القشرية.

يحدث اضطراب تحمل الغلوكوز في نحو ٨٥٪ من المرضى في حين يحدث داء السكري في نحو ١٠- ١٥٪ منهم.

● **ورم القواتم pheochromocytoma:** تنجم عن الأورام المفرزة للكاتيكول أمينات في لب الكظر.

يحدث اضطراب تحمل الغلوكوز في نحو ٣٠٪ من المرضى، ونادراً ما يحدث لديهم داء السكري.

● **فرط الألدوستيرونية الأولي:** ينجم عن الأورام المفرزة للألدوستيرون في قشر الكظر.

يحدث اضطراب تحمل الغلوكوز في نحو ٥٠٪ من المرضى في حين يحدث داء السكري في نحو ١٥٪ منهم.

● **فرط الدرقية hyperthyroidism:** يترافق مع حدوث اضطراب تحمل الغلوكوز في نحو ٣٠٪ من المرضى في حين لا تتعدى نسبة المصابين بداء السكري ١٠٪.

٥- الأخماج وتشتمل على:

● الفيروس المضخم للخلايا cytomegalovirus.

● الحصبة الألمانية الخلقية congenital rubella.

٦- الأشكال غير الشائعة من داء السكري المتواسط بالمناعة:

● أضداد مستقبل الإنسولين.

● متلازمة Stiff-man .

٧- الأدوية والمواد الكيميائية:

وتشتمل على مضادات الذهان غير النموذجية atypical antipsychotics وحاصرات بيتا الأدرنيرجية الفعل وcyclosporine وdiazoxide والستيروئيدات القشرية glucocorticoids وinterferon alfa وnicotinic acid والمدرات الثيازيدية وهرمونات الدرقية وphenytoin.

٨- المتلازمات الجينية الأخرى التي يرافقها السكري أحياناً:

● متلازمة داون .Down's syn.

● رنح فريدرخ.

● داء الرقص الوراثي، هنتنغتون.

● متلازمة لورانس - مون - بيدل.

● حثل التأتر العضلي myotonic dystrophy.

● البورفيرية.

● متلازمة برادر - ويلي.

● متلازمة تورنر.

● متلازمة ولفرام.

رابعاً- داء السكري الحملي:

داء السكري الحملي هو فرط سكر الدم أو اضطراب تحمل الغلوكوز الذي يبدأ أو يميَّز لأول مرّة في أثناء الحمل، ويحدث في نحو ٧٪ من الحوامل. لا يشمل هذا التصنيف النساء السكريات اللواتي أصبحن حوامل.

تأتي أهمية اكتشاف السكري الحملي وضرورة تدبيره من الخطورة التي يسببها فرط سكر الدم على الجنين والأم.

يحدث داء السكري الحملي - عادة - في الثلث الثالث من الحمل، لكنه قد يظهر في أي وقت من الحمل. يجب إجراء اختبار تحمل الغلوكوز الفموي لكشف السكري الحملي لكل الحوامل ذوات الخطورة العالية للإصابة بالسكري.

وتشمل **أسباب الخطورة العالية لحدوث السكري الحملي:** العمر وزيادة الوزن الشديدة وسوابق سكري حملي أو ولادة مواليد زائدي الوزن أو فقدان محصول الحمل ووجود بيلة سكرية والإصابة بمتلازمة المبيض متعدد الكيسات ووجود قصة داء سكري نمط ٢ عائلية.

تشتمل **معايير تشخيص السكري الحملي** في الأسابيع ٢٤-٢٨ من الحمل على **توافر عاملين أو أكثر مما يلي:**

١- سكر دم صيامي: ٩٥ ملغ٪ (دل) أو أكثر.

٢- سكر الدم بعد ساعة من الاختبار (تعطى الحامل ١٠٠غ من الغلوكوز في الصباح، بعد صيام ٨ ساعات على الأقل): ١٨٠ ملغ٪ أو أكثر.

٣- سكر الدم بعد ساعتين من الاختبار: ١٥٥ملغ٪ أو أكثر.

٤- سكر الدم بعد ثلاث ساعات من الاختبار: ١٤٠ملغ٪ أو أكثر.

يختفي السكري الحملي عادة بعد الولادة، ويصبح اختبار تحمل الغلوكوز طبيعياً في أكثر من ٧٥٪ من الحالات.

يعدّ السكري الحملي مؤشراً على وجود خلل في إفراز الإنسولين أو عمله، لذا فهؤلاء النسوة مؤهبات بشدة للإصابة بداء السكري نمط ٢ مستقبلاً.

يجب أن يعاد هذا الاختبار بعد ستة أسابيع على الأقل من الولادة، ويعاد تصنيف المريضات على أنهن سويات الغلوكوز أو لديهن اضطراب تحمل الغلوكوز أو مصابات بداء السكري.

تشخيص الداء السكري:

ليس من الصعب تشخيص داء السكري حين وجود الأعراض السريرية الصريحة.

يشخص داء السكري مخبرياً حين وجود:

١- **سكر دم صيامي** يساوي أو أعلى من ٧ ميلي مول/ل (١٢٦ملغ/دل) على أن يتم التأكد من الاختبار أكثر من مرّة وفي أيام مختلفة.

٢- **أو سكر دم غير صيامي** (في أي وقت من اليوم) يساوي أو أعلى من ١١,١ ميلي مول/ل (٢٠٠ملغ/دل)، مضافاً إليه أعراض داء السكري.

٣- أو **سكر دم بعد ساعتين** من تناول ٧٥غ غلوكوز يساوي أو أعلى من ١١,١ ميلي مول/ل (٢٠٠ملغ/دل).

يعني الصيام عدم تناول أي مدخول حريري لمدة ثماني ساعات على الأقل.

اختبار سكر الدم (البلازما) الصيامي fasting (FPG) plasma glucose هو الاختبار المفضل لتشخيص داء السكري عند الأطفال والبالغين ما عدا الحوامل. وهو الاختبار المفضل لتشخيص السكري بسبب سهولة إجرائه وانخفاض تكلفته على الرغم من أنه أقل دقة من اختبار تحمل السكر (الغلوكوز) الفموي OGTT.

ومع أنه **لا** ينصح بإجراء الـ (OGTT) منواليا؛ فإنه قد يكون مفيداً من أجل تقييم المرضى الذين ما يزال يشك بأنهم يعانون من السكري على الرغم من أن قيم سكر الدم الصيامي لديهم طبيعية.

نظراً لفقد الدليل حول الأهمية التشخيصية للخضاب الغلوكوزي (HbA1c)؛ فإنه **لا** ينصح به حالياً بوصفه اختباراً تشخيصياً للسكري.

تشخيص مرحلة ما قبل الداء السكري: إذا كان فرط سكر الدم ليس كافياً للوفاء بمعايير تشخيص الداء السكري: فإنه يصنف على أنه إما اضطراب السكر الصياميimpaired fasting glucose (IFG) أو اضطراب تحمل الغلوكوز impaired glucose tolerance (IGT)؛ وذلك اعتماداً على معايرة سكر الدم الصيامي أو OGTT.

يعني اضطراب السكر الصيامي وجود قيم سكر دم صيامية تراوح ما بين ١٠٠ و١٢٥ملغ/دل. أما اضطراب تحمل الغلوكوز فإنه يعني وجود قيم سكر دم تراوح بين ١٤٠ و١٩٩ ملغ/دل، وذلك بعد ساعتين من إعطاء ٧٥ غ غلوكوز فموياً.

يُعرَف IFG وIGT رسمياً على أنهما مرحلة ما قبل السكري prediabetes، وهما عاملا خطورة للإصابة بالداء السكري مستقبلاً والمرض القلبي الوعائي. من ناحية ثانية، يمكن لتغيير نمط الحياة أن يمنع تطورهما إلى داء سكري نمط ٢ صريح أو يؤخر ذلك.

تدبير داء السكري:

يهدف تدبير الداء السكري إلى إعطاء المريض فرصة الحصول على حياة طبيعية ما أمكن، إضافة إلى محاولة السيطرة على الأعراض ومنع تطور المرض نحو حدوث المضاعفات الحادة كالحماض الكيتوني. أما الأهداف بعيدة الأمد فتتمثل في منع المضاعفات المزمنة للمرض أو تأخير ظهورها.

لتثقيف المريض وعائلته شأن كبير في إنجاح خطة المعالجة، وهو مكون رئيس من مكونات الرعاية الطبية بالمريض السكري. تهدف عملية التثقيف المتعلقة بالعناية الذاتية إلى اكتساب المعارف وتطوير المهارات إضافة إلى تعليم السلوك المعرفي الواعي لكل مصاب بداء السكري.

ينبغي أن تلبي مكونات البرامج التثقيفية للعناية الذاتية

الحاجة الفردية العلاجية لكل نمط والحالة الاستقلابية الراهنة في المريض والتوصيات العلاجية المقترحة، واستعداد المريض للتغيير وتعديل نمط الحياة وقدرته على التعلم والموارد المتوافرة لديه.

ينبغي أن تتم عملية التثقيف على مراحل، ويجب أن تتضمن إعطاء معلومات مبسطة عن المرض ودور المريض وتعاونه في إحكام السيطرة عليه كما يجب أن تشتمل على معلومات عن الحمية والتمارين ودورهما في العلاج وعلى معلومات مبسطة عن الأدوية التي ستستخدم في المعالجة.

١- التغذية الطبية العلاجية:

تهدف التغذية الطبية العلاجية إلى توفير الاحتياجات الغذائية الضرورية للنمو والتطور والتوازن الصحي ومقاومة المرض في الأطفال واليافعين والكهول والحوامل والمرضعات والمسنين مهما كان نمط دائهم السكري.

تعدّ التغذية الطبية جزءاً رئيساً ودائماً من معالجة داء السكري، وينبغي أن ترتكز على الاحتياجات الشخصية وأن تراعي أفضليات المصاب وعمره ونمط حياته وثقافته وحالته الاجتماعية والاقتصادية ونشاطه الحركي. كما ينبغي أن تقيم دورياً وأن تكون مكوناً دائماً من مكونات برنامج التثقيف.

ينبغي أن **تحتوي الحمية على نسب متوازنة** من الكربوهيدرات والبروتين والدسم والمعادن والفيتامينات.

أ- الكربوهيدرات: تعد الكربوهيدرات مصدراً رئيساً للطاقة، وينبغي أن تشكل ما نسبته ٤٥٪ إلى ٦٠٪ من مجمل الحريرات الكلية.

ينبغي التشجيع على نمط الحميات المتضمنة مصادر الكربوهيدرات الطبيعية (الفواكه، الخضار، الحبوب الكاملة، البقول، الحليب قليل الدسم)؛ وذلك من أجل تحقيق التوازن الصحي، كما ينبغي تجنب الأطعمة المحتوية على السكريات المركزة كالعسل والمربيات والمشروبات المحلاة.

يعدّ **تحديد كمية الكربوهيدرات** المتناولة يومياً ومراقبتها - سواء بطريقة إحصاء الكربوهيدرات، أم نظام البدائل الكربوهيدراتية - مفتاح النجاح في تنفيذ خطة السيطرة على سكر الدم.

ينبغي تشجيع الأشخاص (سواء كانوا سكريين أم غير سكريين) على **تناول أنواع متنوعة من الأطعمة الغنية بالألياف**، ويوصى أن يكون المقدار اليومي من الألياف نحو ٢٥-٥٠غ/اليوم.

أوصت الدراسات الحديثة بإمكانية **تناول السكروز** على أن يكون محسوباً ضمن النظام الغذائي الحروري المحسوب للشخص السكري **وألا تتجاوز كميته ١٠٪** من مجمل الحريرات اليومية (مثال: ٥٠غ/اليوم في حمية ٢٠٠٠ حريرة).

ليس لتناول كمية من **سكر الفركتوز** المضاف (كشراب محلّى أو أطعمة) بمقدار يومي لا يتجاوز ٦٠ غراماً بديلاً من المقدار نفسه من السكروز المتناول **أي تأثير ضار** في معظم الأشخاص السكريين.

وليس **للسكاكر الأخرى** مثل (سوربيتول، مانيتول، مالتيتول، لاكتيتول، إيزومالت، إكزيليتول) تأثيرات مهمة في مستويات سكر الدم، لكنها قد تسبب اضطرابات هضمية وإسهالاً إذا ما تم تناولها بمقادير تفوق الـ ١٠غ/اليوم.

ووفق على استخدام **خمسة مُحليات اصطناعية**، وهي: acesulfame potassium، aspartame، cyclamates، saccharin، sucralose. وقد خضعت هذه المحليات لفحص دقيق قبل طرحها في الأسواق.

- تعد كل المحليات الاصطناعية الأنفة الذكر مأمونة وموافق عليها للاستعمال من المصابين بالسكري، إلا أن مدى أمانها لم يدرس في الحمل والإرضاع على نحو دقيق. ولكن عدم وجود تقارير عن ظهور تأثيرات غير مرغوبة لها، يمكن معه استخدام مقادير قليلة من acesulfame potassium وaspartame وsucralose في الحمل والإرضاع في حين لا ينصح باستخدام cyclamates، saccharin بسبب غياب الدليل على أمانها.

ب- الدسم: تعدّ الدسم مصدراً مهماً ورخيصاً للطاقة.

حددت التوصيات الحالية نسبة الدسم بأقل من ٣٥٪ من مجمل الحريرات اليومية سواء للأشخاص السكريين أم المؤهبين للإصابة بالسكري.

ونظراً لزيادة خطر المرض القلبي الإكليلي في السكريين: ينبغي أن تحدد النسبة اليومية من الدسم المشبعة saturated (التي لا تحتوي حموضها الدهنية على روابط مضاعفة) بأقل من ٧٪ من مجمل الحريرات اليومية المقدرة للشخص.

وتحدد نسبة الدسم ذات الحموض الدهنية عديدة اللاإشباع (التي تحتوي حموضها الدهنية على رابطين مضاعفين أو أكثر) بأقل من١٠٪ من مجمل الحريرات اليومية.

ومن المفضل أن تتضمن الحمية الغذائية الدسم ذات الحموض الدهنية وحيدة اللاإشباع (التي تحتوي حموضها الدهنية على رابط مضاعف واحد) حين التخطيط للوجبات الصحية.

ومن المفضل أن تتضمن الوجبات الصحية أطعمة غنية بالحموض الدسمة عديدة اللاإشباع (أوميغا ٣) من مصادرها البحرية (eicosapentaenoic acid & docosahexaenoic acid) والنباتية (alpha- linolenic acid) والزيوت النباتية (زيت الكانولا، زيت الكتان، زيت الجوز).

ويجب إنقاص الوارد الغذائي اليومي من الكولستيرول إلى أقل من ٢٠٠ملغ/اليوم.

ج- **البروتينات:** للبروتين شأن مهم في بناء نسج الجسم المختلفة وصيانته. تبلغ النسبة الموصى بها من البروتينات اليومية نحو ١٥-٢٠٪ من مجمل الحريرات اليومية.

د- **الفيتامينات والمعادن:** يجب تشجيع المصابين بالسكري على تناول الفيتامينات والمعادن المهمة من مصادرها الطبيعية. وحين ثبوت تشخيص عوزها، أو نقصها في التغذية، أو زيادة الحاجة إليها، ينصح بتعويضها عن طريق المتممات الغذائية. ولا ينصح بتناول الفيتامينات والعناصر المعدنية منوالياً، وليس لها شأن في ضبط سكر الدم.

ينصح بإعطاء الأشخاص ممن تجاوزت أعمارهم الخمسين عاماً مقداراً يومياً من الفيتامين D يقدر بنحو ١٠مكغ (٤٠٠ وحدة دولية). وينصح بإعطاء حمض الفوليك بمقدار يومي يقدر بنحو (٤٠٠ g) للسيدات قبل الحمل.

هـ- **الكحول:** قد يتداخل الكحول في ضبط سكر الدم والتوازن الاستقلابي في السكريين. ويجب الحذر لمنع نقص سكر الدم التالي لتناول الكحول في المصابين بالسكري نمط ٢ الذين يستعملون الإنسولين أو محرضات إفراز الإنسولين. وفي المصابين بالنمط١، قد يؤدي تناول كمية معتدلة من الكحول مع وجبة المساء أو بعدها بـ ٢-٣ ساعات إلى حدوث نقص سكر الدم في الصباح التالي حتى بعد فترة من التناول تمتد ٢٤ ساعة. وعدا ذلك فإن تناول الكحول يقنّع أعراض نقص سكر الدم، وينقص الإنتاج الكبدي من الغلوكوز.

توصيات خاصة: يمكن للحمية قليلة الصوديوم (أقل من ٢٠٠٠ملغ/اليوم) أن تنقص من أعراض القصور القلبي وعلاماته.

تتضمن توصيات الحمية الغذائية في حالات خزل المعدة **النقاط الأساسية التالية:**

- مضغ الطعام على نحو كامل وتجزئة الطعام اليومي إلى وجبات صغيرة ومتعددة وقليلة الدهون والألياف وغنية بالسوائل مع الإقلال من الأطعمة الصلبة والجافة، كما يجب توزيع الكربوهيدرات اليومية على الوجبات بما يتوافق مع تأثير الجرعات الدوائية المخفضة لسكر الدم ومقدرة المعدة على الهضم والامتصاص.
- لتناول الخضار وما تحويه من ألياف شأن في تحسين مستويات شحميات الدم والكولستيرول.
- يوصى في حالات اعتلال الكلية السكري بإبقاء الوارد اليومي من البروتين ضمن المجال ٠,٦-٠,٨غ/كغ/اليوم للبالغين، أما للأطفال فإن المتناول اليومي من البروتين يجب أن يحدد وفق النسب الموصى بها وفق توصيات التغذية الصحية المتناسبة مع العمر والجنس، وينبغي أن تستبدل ببعض البروتينات الحيوانية مصادر بروتينية عالية النوعية غير حيوانية، كما ينبغي إنقاص المتناول من الصوديوم والبوتاسيوم والفوسفور وفق المتطلبات العلاجية لكل مريض على حدة.

٢- النشاط البدني والداء السكري:

يعدّ النشاط البدني حجر الأساس في تدبير الداء السكري بالموازاة مع الحمية والأدوية.

تشتمل أنواع التمارين على:

أ- **الرياضة (الأيروبيك):** ويعني الحركات الرتيبة المتكررة والمستمرة لمجموعة العضلات الكبيرة نفسها.

وتشتمل على:

- **حركات خفيفة:** المشي المتوسط السرعة وركوب الدراجة الهوائية والسباحة والرقص وقص عشب الحديقة وجمعه.
- **حركات متوسطة الشدة:** المشي السريع والرقص السريع والسباحة السريعة والهوكي وكرة السلة.

ب- **تمارين المقاومة:** وتشتمل على الفعاليات التي تستعمل القوة العضلية لتحريك وزن أو العمل ضد عبء مقاومة. يجب تشجيع المرضى على ممارسة التمارين الشديدة ثلاث مرات في الأسبوع؛ إذا لم يكن هناك مانع طبي.

فوائد التمرين البدني في الداء السكري:

أ- إنقاص الوفيات القلبية الوعائية بنسبة تراوح بين ٣٩٪ و٧٠٪ على مدى ١٥-٢٠ سنة من المتابعة.

ب- الوقاية من الداء السكري في مجموعات الخطورة العالية.

ج- تحسين حساسية النسج للإنسولين.

د- تحسين ضبط سكر الدم والخضاب الغلوكوزي HbHbA1c .

هـ- تحسين شاكلة profile الشحميات (تخفيض ثلاثي الغليسيريد TG بنسبة ٢٠٪ وزيادة HDL-c كولستيرول بنسبة ٢٣٪ بعد ممارسة تمرين الإيروبيك لمدة ٣ شهور).

و- تخفيض ضغط الدم الانقباضي والانبساطي بمقدار

٨ملم زئبقي بعد ممارسة تمرين الأيروبيك لمدة ٣ أشهر.

ز- تحسين تحلل الفيبرين.

ح- إنقاص الوزن.

ط- تحسين نوعية الحياة وقوة التأثير في الذات.

توصي الجمعية الأمريكية البالغين بممارسة التمارين الخفيفة والمتوسطة لمدة ٣٠ دقيقة في أغلب أيام الأسبوع.

ينبغي أن يقيّم وضع المريض من حيث دراسة عوامل الخطورة لحدوث إصابات قلبية أو وعائية، كما يجب أن يشجع المرضى ذوو الخطورة العالية على البدء بالتمارين الخفيفة ولفترات قصيرة وزيادة مدتها وشدتها تدريجياً. ويجب أن يؤخذ بالحسبان عمر المريض والفعالية الفيزيائية السابقة للمريض.

مخاطر التمرين في الداء السكري:

أ- نقص سكر الدم: يقوي التمرين فعل الإنسولين المخفض لسكر الدم: مما قد يؤدي إلى حدوث نقص سكر الدم في الأشخاص المعالجين بالإنسولين، كما قد يحدث في الذين يتناولون العوامل المخفضة لسكر الدم الفموية.

ولتجنب نقص سكر الدم في أثناء التمرين وبعده ينبغي على المريض أن:

- يقيس غلوكوز الدم الشعري قبل التمرين وفي أثنائه وبعده.
- ينقص جرعة الإنسولين ما قبل الوجبة .
- يتناول كربوهيدرات إضافية خصوصاً إذا ما كان سكر الدم دون ١٠٠ ملغ٪.
- يتجنب حقن الإنسولين في الطرف المتمرن إذا كان موعد التمرين خلال ٣٠-٦٠ دقيقة من زمن الحقن.

إن إعطاء الكربوهيدرات غير ضروري للمرضى المعالجين بالحمية أو الميتفورمين أو مثبطات ألفا غلوكوزيدات أو الغليتازون، وكذلك بالنسبة إلى مماثل الأميلين وشادات (ناهضات) الببتيدات شبيهة الغلوكاغون glucagon-like peptides (GLP-1).

ب- اللا معاوضة الاستقلابية: فرط سكر الدم والكيتونية: ينصح المصابون بالداء السكري نمط١ مفرطو سكر الدم بإجراء اختبار الكيتون في البول قبل التمرين إذا كانت تراكيز غلوكوز البلازما عندهم أعلى من ٢٥٠ ملغ/دل. وإذا ما وجدت كيتونات في البول: ينبغي تجنب التمرين. كما يجب توخي الحذر أيضاً إذا كان مستوى الغلوكوز أعلى من ٣٠٠ ملغ/دل في المصابين بالداء السكري نمط ٢.

وعلى أي حال، يجب عدم تأخير البدء بالتمارين اعتماداً على فرط سكر الدم فقط مادام المريض يشعر أنه بحالة حسنة مع غياب الأجسام الكيتونية من البول والدم.

ج- مخاطر التمرين في المصابين بالمضاعفات: يحتاج المصابون باعتلال الشبكية السكري إلى تحديد نمط التمرين وشدته اعتماداً على درجة اعتلال الشبكية، ومن الحكمة تجنب التمرين عند وجود اعتلال شبكية تكاثري أو درجة شديدة من اعتلال الشبكية غير التكاثري خشية حدوث نزف في الزجاجي أو حدوث انفصال شبكية.

من الحكمة تجنب التمارين العنيفة حين وجود اعتلال كلية ملحوظ: لأن النشاطات الفيزيائية العنيفة تزيد من إطراح البروتينات الكلوي. وليس ما يدل على أن التمارين الخفيفة قد تزيد من درجة الأمراض الكلوية المحدثة بالسكري، وهكذا لا توجد أي حاجة لتقييدها في المرضى الذين لديهم أمراض كلوية محدثة بالسكري.

يجب تجنب الجري وغيره من التمارين التي تؤدي إلى ضرب القدم بقوة حين وجود اعتلال الأعصاب المحيطية الحسية. إن نقص الإحساس في الأطراف يؤدي إلى زيادة حدوث تقرحات الجلد والخمج وتطور حدوث مفصل شاركو. وحين وجود اعتلال مفاصل شديد: ينصح بالتمارين غير المجهدة مثل السباحة، وركوب الدراجة، وتمارين الساعدين.

ينبغي تجنب الأشكال الشديدة من التمرين حين وجود اعتلال الأعصاب الذاتية. يساعد اعتلال الأعصاب الذاتية على زيادة حدوث الأذيات المصاحبة للتمارين بنقص استجابة القلب للجهد المبذول وهبوط الضغط الانتصابي، وعدم حدوث التكيف الحراري، وضعف الرؤية الليلية، وعدم استجابة مخازن السكر وأجهزة تصنيع السكر لحالة هبوط سكر الدم. لذا يجب على المصابين بالسكري الذين لديهم اعتلال أعصاب ذاتية أن يستشيروا اختصاصياً بالأمراض القلبية قبل القيام بتمارين ليس من عادتهم القيام بها.

المعالجة الطبية لداء السكري نمط ٢:

شقت ثورة معالجة داء السكري نمط ٢ طريقها بسرعة نتيجة اكتشاف زمر دوائية جديدة موجهة نحو الآليات الفيزيولوجية المرضية المختلفة التي تساهم في تطور المرض.

يمكن تقسيم العوامل الفموية المضادة للسكري حسب آليات التأثير إلى:

١- محسسات إنسولين insulin sensitizers ذات تأثير رئيس في الكبد ومحسسات ذات تأثير رئيس في النسج المحيطية.

٢- محرضات إفراز الإنسولين insulin secretagogues.

٣- عوامل تبطئ امتصاص الكاربوهيدرات.

أما المعالجة بالإنسولين للمصابين بداء السكري نمط ٢ فإنها تكملة داعمة للمفرز من الإنسولين الداخلي المنشأ أو تعويضاً عن نقصه.

١- محسسات الإنسولين:

أ- محسسات الإنسولين ذات التأثير الرئيس في الكبد:

● **الميتفورمين metformin**: هو البيغوانيد الوحيد المسموح باستعماله.

آلية التأثير:

(١)- ينجم فعله الرئيس المضاد لفرط سكر الدم عن تحسينه الحساسية للإنسولين في الكبد والعضل الهيكلي والنسيج الشحمي؛ وبالتالي يزيد استخدام الغلوكوز بنسبة ٢٠-٥٠٪.

(٢)- يثبط الميتفورمين الإنتاج الكبدي من الغلوكوز - ولاسيما استحداث السُكَّر من الطلائع ثلاثية الكربون - بأسلوب يعتمد على الجرعة، ويتطلب مثل هذا التأثير وجود الإنسولين.

وعدا تأثيراته في الكبد، يحسن الميتفورمين الحساسية المحيطية للإنسولين، ويزيد القبط المحيطي للغلوكوز المتواسط بالإنسولين.

يمكن أن تشتمل آلية هذا التأثير زيادة عدد مستقبلات الإنسولين أو تعزيز الألفة التي تربط الإنسولين بمستقبلاته في العضل والنسيج الشحمي وكريات الدم الدورانية.

(٣)- تشير المعطيات الحديثة إلى أن الإنتاج الكبدي من الغلوكوز والقبط المحيطي للغلوكوز يُنظمان - جزئياً- بوساطة إنزيم adenosine monophosphate- activated protein kinase (AMP) وأن الميتفورمين يزيد فعالية هذا الإنزيم في الكبد والعضل الهيكلي؛ وبالتالي يزيد قبط العضل الهيكلي للغلوكوز، ويثبط استحداث الغلوكوز الكبدي.

(٤)- يعزز الميتفورمين أيضاً فعالية كيناز مستقبل الإنسولين، وينبِّه نقل الغلوكوز بزيادته فعالية ناقل الغلوكوز GLUT-4 أو تعبيره الجيني.

الاستعمالات السريرية:

● عيب تحمل الغلوكوز.

● متلازمة المقاومة للإنسولين.

● متلازمة المبيض متعدد الكيسات.

● داء السكري نمط ٢.

إضافة إلى الحمية وتغيير نمط الحياة؛ يعدّ الميتفورمين الخط العلاجي الأول لتدبير داء السكري نمط ٢، ويستعمل إما بمفرده وإما بشكل معالجة ثنائية بالتشارك مع مركَبات السلفونيل يوريا أو تيازوليدين ديون أو الإنسولين أو الأكاربوز أو مركَبات الميغليتيناند أو مثبطات DPP4؛ وإما بشكل معالجة ثلاثية بالتشارك مع مركَبات السلفونيل يوريا أو مركبات الميغليتيناند والثيازوليدين داي أون أو مركَبات السلفونيل يوريا أو مركَبات الميغليتيناند والإنسولين.

تحمُّل الميتفورمين وأمانه: تعدّ الاضطرابات المعدية المعوية أكثر التأثيرات غير المرغوبة شيوعاً، وتحدث في نحو ٥-٢٠٪ من المرضى، وتشتمل على الإسهال - وهو أكثرها شيوعاً- والغثيان والقُياء وانتفاخ البطن وتطبله والشعور بطعم معدني والقهم. إجمالاً، يعاني نحو ثلث المرضى من هذه التأثيرات غير المرغوبة خلال الأشهر الأولى من المعالجة، لكن ٥٪ منهم فقط يتوقفون عن استعمال الدواء بسببها.

إن الأعراض المعدية المعوية عابرة، وتزول تدريجياً في فترة أسابيع من المعالجة. لا علاقة لحدوث التأثيرات المعدية المعوية أو شدتها بالجرعة. ولإنقاص خطر التأثيرات المعدية المعوية غير المرغوبة؛ ينبغي البدء باستعمال جرعات منخفضة تُزاد تدريجياً حتى الوصول إلى الجرعة القصوى أو الوصول إلى ضبط سكر الدم المستهدف.

توصي الجمعية الأمريكية لداء السكري باتباع الخطوات التالية:

(١)- البدء بجرعة منخفضة من الميتفورمين (٥٠٠ملغ) مرّة أو مرتين في اليوم مع الوجبة (فطور أو عشاء أو كليهما) أو ٨٥٠ ملغ مرة واحدة يومياً. يؤدي إعطاء الميتفورمين مع الوجبة إلى إنقاص حدوث التأثيرات المعدية المعوية غير المرغوبة وإنقاص شدتها حين حدوثها.

(٢)- بعد ٥-٧ أيام، وإذا لم تحدث آثار جانبية معدية معوية: ترفع الجرعة إلى ٨٥٠ ملغ مرتين يومياً (قبل الفطور أو العشاء أو كليهما).

(٣)- إذا ظهرت التأثيرات المعدية المعوية غير المرغوبة بعد زيادة الجرعة: يعاد العلاج إلى الجرعة المنخفضة السابقة، ويحاول رفعها في وقت لاحق.

(٤)- يمكن أن تصل الجرعة الفعالة العظمى من الميتفورمين إلى ٢٥٠٠ملغ مقسمة على جرعتين أو ثلاث جرعات يومياً.

توجد أشكال دوائية مضبوطة التحرر من الميتفورمين، وهي ترافقها تأثيرات معدية معوية غير مرغوبة أقل تواتراً وشدة. تعطى هذه الأشكال بمقدار ٥٠٠ملغ يومياً، وتزاد تدريجياً حتى الوصول إلى ٢٠٠٠ملغ (مقسمة على دفعتين) أو الوصول إلى ضبط سكر الدم المستهدف.

ولما كان الميتفورمين لا يزيد مستويات الإنسولين؛ فإنه لا يسبب نقص سكر الدم نقصاً ذا شأن، كما أنه لا يسبب زيادة في الوزن، بل ربما ينقص الوزن كما تشير بعض الدراسات.

يعطب استعمال الميتفورمين المديد امتصاص فيتامين B_{12} وحمض الفوليك، لكنه نادراً ما يرافقه فقر دم.

الاستقلاب والإطراح: يبلغ العمر النصفي للميتفورمين ٤-٦ ساعات، ولا يرتبط ببروتينات البلازما، ولا يستقلب، ويطرح من الكلى بشكل مركّب فعال.

الحماض اللبني lactic acidosis: يحدث الحماض اللبني في نحو ٣/١٠٠٠٠٠ من المرضى المعالجين بالميتفورمين وقد بينت الدراسات الراجعة أن معظم المرضى الذين حدث لديهم حماض لبني كانت لديهم أمراض شديدة يمكنها إحداث الحماض حتى من دون الميتفورمين، أو مرضى كان استعمال الميتفورمين عندهم غير مستطب contraindicated، مثل المصابين بداء سكري مع قصور كلوي مهم، أو مرضى كان لديهم حالات طبية أو جراحية شديدة مرافقة (أخماج شديدة، أو قصور القلب الاحتقاني، أو مرض كبدي، أو قصور رئوي، أو نقص أكسجة النسج، أو نقص الضغط الشرياني).

يزداد خطر الحماض اللبني تبعاً لدرجة قصور وظيفة الكلى وعمر المريض. يعدّ سوء الوظيفة الكلوية (تصفية الكرياتنين/معدل الرشح الكبي المقدر < ٣٠ مل/د) مانعاً لاستعمال الميتفورمين؛ لأنه قد يزيد من خطورة حدوث الحماض اللبني.

ينبغي استعمال الميتفورمين بحذر فيمن تجاوزت أعمارهم ٨٠ سنة.

يعدّ قصور الكبد وقصور القلب الاحتقاني وقصور الرئتين وإدمان الكحول والتجفاف والأخماج وجميع الحالات المترافقة ونقص الأكسجة من موانع استعمال الميتفورمين أيضاً. ولا يعطى الميتفورمين للحوامل والمرضعات.

ولما كان باستطاعة مواد التباين المؤيدنة iodinated - كالمواد التي تستعمل في التصوير الوريدي للجهاز البولي أو الأوعية الصفراوية أو تصوير الأوعية أو التصوير المقطعي المحوسب - تغيير وظيفة الكلية على نحو حاد، ينبغي إيقاف الميتفورمين مؤقتاً قبل التصوير وبعده بـ ٤٨ ساعة؛ وذلك بغية تقييم كفاية الوظيفة الكلوية.

تأثير الميتفورمين في وزن الجسم وشاكلة الشحميات والليبوبروتينات: للميتفورمين تأثيرات مفيدة مثبتة في تراكيز الشحميات والليبوبروتينات في كلٍ من الأشخاص السكريين وغير السكريين.

تظهر تأثيرات الميتفورمين الرئيسة في تراكيز ثلاثي الغليسيريد التي تنقص بنسبة ١٥-٢٥٪ في مرضى فرط ثلاثي غليسريد الدم المعتدل، على الرغم من وجود تقارير تشير إلى حدوث نقص بنسبة ٤٥٪ في المصابين بفرط ثلاثي غليسريد الدم الشديد. ويتمكن الميتفورمين من أن ينقص تراكيز الكولستيرول الكليّة و LDL-C بنسبة ٥-١٠٪.

لا يزيد الميتفورمين الوزن حين يستعمل بمفرده، بل قد ينقص الوزن بنحو ١-٤كغ كما قد يحد من زيادة الوزن المرافقة لاستعمال بعض الأدوية الأخرى المخفضة لسكر الدم، بما فيها الإنسولين. يحدث معظم نقص الوزن خلال الأشهر الثلاثة الأولى لاستعمال الميتفورمين، ويمكن لهذا التأثير المفيد أن يضاف إلى نقص الوزن الناجم عن الحمية، ولا علاقة له بجرعة الميتفورمين.

افتُرضت **عدة آليات** لتفسير نقص الوزن المترافق واستعمال الميتفورمين، **وهي:** نقص تناول الطعام، التأثيرات المعدية المعوية غير المرغوبة، سوء امتصاص الكاربوهيدرات، نقص فرط إنسولين الدم.

ب- محسسات الإنسولين ذات التأثير الرئيس في النسج المحيطية الحساسة للإنسولين:

● **مركّبات الثيازوليدين ديون:** هي صنف من العوامل المحسسة للإنسولين أدخلت نطاق المعالجة السريرية سنة ١٩٩٧.

رافق استعمال عاملها الأول - troglitazone - حدوث سمية كبدية، فسحب من الأسواق. ولم يرافق استعمال الجيل الثاني من مركّبات الثيازوليدين ديون - الذي يشتمل على الروزغليتازون rosiglitazone والبيوغليتازون pioglitazone- سمية كبدية.

آلية التأثير: مركبات الثيازوليدين ديون هي روابط ligands اصطناعية - تركيبية - لـ peroxisome proliferator activated receptors gamma (PPAR) داخل الخلوية.

ترتبط مركبات الثيازوليدين ديون بـ PPAR بألفة عالية، وتستطيع بهذه الطريقة أن تعزز التعبير عن جينات شتى تشتمل على الجينات المرمزة لليبوبروتين ليباز والبروتين الناقل للحمض الدسم FATP وfatty acyl CoA synthase في الخلية الشحمية ap2 وناقل الغلوكوز GLUT-4 وإنزيمات أخرى تساهم في تكون الشحم.

إن بعضاً من هذه الجينات يُنظم أيضاً بوساطة الإنسولين، ومن ثمّ فإن مركّبات الثيازوليدين ديون تضخم تأثيرات مجينية genomic معينة للإنسولين في الخلايا الشحمية

وبعض الخلايا الأخرى.

تتمثل التأثيرات الحيوية الرئيسة لمركبات الثيازوليدين ديون في الخلايا الشحمية في زيادتها قبط الحمض الدسم، مخفضة بذلك مستويات ثلاثي الغليسريد والحمض الدسم غير المؤستر ومحرضة تمايز الخلية الشحمية.

وعدا ذلك، فإنها تزيد إزالة الغلوكوز المحيطية، وتنقص الإنتاج الكبدي من الغلوكوز.

يخفض الروزغليتازون والبيوغليتازون الخضاب الغلوكوزي HbA1c بنسبة ١-١,٦٪.

للبيوغليتازون تأثيرات مفيدة في الشحميات، إذ يزيد HDL-C، وينقص تراكيز ثلاثي الغليسريد، في حين يُسبب الروزغليتازون زيادة تركيز LDL- C.

الحرائك الدوائية: يبلغ العمر النصفي البلازمي للبيوغليتازون ٣-٧ ساعات ويصل إلى قمة تراكيزه البلازمية بعد نحو ساعتين من الإعطاء .

يبلغ العمر النصفي البلازمي للروزغليتازون ٣-٤ ساعات، ويصل إلى قمة تراكيزه البلازمية بعد نحو ساعة واحدة من الإعطاء.

يرتبط كلا الدوائين ببروتينات البلازما بنسبة > ٩٩٪، ويخضع الدواءان لاستقلاب كبدي.

يُطرح البيوغليتازون على نحو رئيس في الصفراء، في حين يطرح الروزغليتازون على نحو رئيس في البول.

الاستعمال السريري والتأثيرات غير المرغوبة: تبلغ الجرعة المعتادة من الروزغليتازون ٤ملغ حين يستخدم مشاركة مع السلفونيل يوريا، ويمكن زيادتها حتى ٨ملغ حين يستخدم مشاركة مع الميتفورمين. يعطى الدواء مرّة أو مرتين في اليوم مع الطعام أو من دونه.

تبلغ جرعة البيوغلتازون ١٥-٣٠ملغ يومياً مع الطعام أو من دونه.

قد تؤدي مركّبات الثيازوليدين ديون إلى نقص خضاب الدم بنحو ١غ/دل، ويعتقد أن ذلك ناجم عن التمدد الدموي. كما يترافق استعمالها وزيادة الوزن بنحو ٤-٦ كغ بعد ٦ أشهر من المعالجة، وتعتمد تلك الزيادة على الجرعة. ويترافق استعمالها أيضاً واحتباس السائل الذي قد يكون شديداً بما يكفي لمفاقمة قصور القلب أو يعجل حدوثه.

يستعمل كل من الروزغليتازون والبيوغليتازون بشكل معالجة أحادية أو مشاركة مع السلفونيل يوريا أو الميتفورمين إلا أنه لم يُرخص باستعمالهما مشاركةً مع الإنسولين؛ لأن كلاً منهما يسبب احتباس السائل، كما لم يرخص باستعمالهما في الأطفال وفي النساء الحوامل.

ينبغي إجراء اختبارات وظيفة الكبد قبل بدء المعالجة ثم كل شهرين خلال السنة الأولى من المعالجة ثم دورياً بعد ذلك.

تعدّ المعالجة بمركّبات الثيازوليدين ديون مضاد استطباب في المصابين بارتفاع المستويات القاعدية لوظائف الكبد (مستويات الأنين ترانس أميناز > ٢,٥ ضعف الحد الأعلى الطبيعي). وينبغي إيقاف استعمال الدواء إذا ما تجاوزت مستويات الأنين أمينوترانسفراز ثلاثة أضعاف الحد الأعلى الطبيعي أو كان هناك علامات سريرية لعيب كبدي.

تعدّ المعالجة بمركّبات الثيازوليدين ديون مضاد استطباب في المصابين بقصور قلبي، أو قصور كلوي شديد (الروزغليتازون)، أو الموضوعين على التحال الدموي dialysis (البيوغليتازون).

٢- محرضات إفراز الإنسولين insulin secretagogues:

ترتبط محرضات إفراز الإنسولين جميعها بمستقبل السلفونيل يوريا SUR1، وهو وحيدة subunit من قناة البوتاسيوم الحساسة لـ ATP (K_{ATP}) على الغشاء البلازمي لخلايا بيتا المعثكلية.

تنظم وحيدة SUR١ فاعلية القناة، وتربط أيضاً كلاً من ATP وADP؛ وبالتالي تعمل كمحساس للغلوكوز وزناد قدح لإفراز الإنسولين.

أ- مركبات السلفونيل يوريا sulphonylureas :

آلية التأثير: استعملت مركّبات السلفونيل يوريا منذ ما يزيد على نصف قرن في معالجة داء السكري نمط٢. إن الأهداف الرئيسة لعمل هذه الزمرة الدوائية هي مستقبلات السلفونيل يوريا.

قبل الخوض في تفاصيل آلية التأثير؛ لابد من إعطاء فكرة موجزة عن إفراز الإنسولين.

يُنظم إفراز الإنسولين من خلية بيتا بوساطة التراكيز خارج الخلوية من الغلوكوز، ويُعدّل بوساطة عوامل مثل الهرمونات المعدية المعوية والمغذيات غير الغلوكوزية والنواقل العصبية.

إن الرسالة داخل الخلوية لخلية بيتا التي تعكس التركيز خارج الخلوي للغلوكوز هي معدل ATP:ADP. تضبط هذه الرسالة أقنية شاردة البوتاسيوم الحساسة لـ ATP (K_{ATP}) المتوضعة على الغشاء البلازمي لخلية بيتا.

تفتح أقنية K_{ATP} عندما يكون التركيز خارج الخلوي للغلوكوز منخفضاً (حالة الصيام مع معدل ATP:ADP

منخفض) وعند نقل البوتاسيوم من المكونة داخل الخلوية إلى المكونة خارج الخلوية. وحالما يرتفع التركيز خارج الخلوي للغلوكوز يزداد معدل ATP:ADP، ويزداد عدد أقنية K_{ATP} المغلقة.

يسبب ذلك تراكم البوتاسيوم في الغشاء البلازمي: مما يؤدي إلى إزالة استقطابه مسبباً فتح أقنية الكلسيوم نمط ١ المعتمدة على الفولطاج. تدخل شوارد الكلسيوم خارج الخلوية إلى خلية بيتا، وتزداد تراكيز العصارة الخلوية cytosol من الكلسيوم CA^{+2}. تنبه تلك الزيادة السيتوزولية من الكلسيوم حركة حبيبات الإنسولين وإفرازه.

يبين (الجدول ١) الخصائص المختلفة لمركّبات السلفونيل يوريا:

ب- زمرة الغليناياد glinides: يتوافر حالياً دواءان ينتميان إلى هذه الزمرة، وهما:

(١)- repaglinide: وهو محرض إفراز الإنسولين ينتمي إلى عائلة meglitinide، وله عمر نصفي قصير (نحو ساعة)، ويرتبط بموضع ربط SUR1 مميز.

ونتيجة لامتصاصه السريع فإن تحريضه لإفراز الإنسولين سريع وقصير الأمد، ولذلك ينبغي أن يؤخذ قبل كل وجبة كما أنه يحقق ضبط سكر دم ما بعد الطعام على نحو أفضل من الغليبنكلاميد.

لـ repaglinide فعالية مماثلة لفعالية الميتفورمين والسلفونيل يوريا: إذ ينقص مستوى HbA1c بنسبة ١,٥٪، ويستقلب في الكبد، ويطرح على نحو رئيس عبر الصفراء.

يتوافر على شكل حبوب ٠,٥، ١، ٢ ملغ.

تبلغ جرعته القصوى ٤ ملغ قبل كل وجبة.

(٢)- Nateglinide: من مشتقات phenylalanine، وهو مميز تركيبياً من السلفونيل يوريا والريباغلينيد، كما أن بدء تأثيره أسرع، ومدة تأثيره أقصر من الريباغلينيد وتفاعله مع SUR1 أسرع تلاشياً منه، وهو أقل فعالية في تخفيض مستوى HbA1c حين يستعمل وحيداً أو في المعالجة التشاركية. يبلغ عمره النصفي نحو ١,٤ ساعة، ويستقلب في الكبد، ويطرح على نحو رئيس عبر البول.

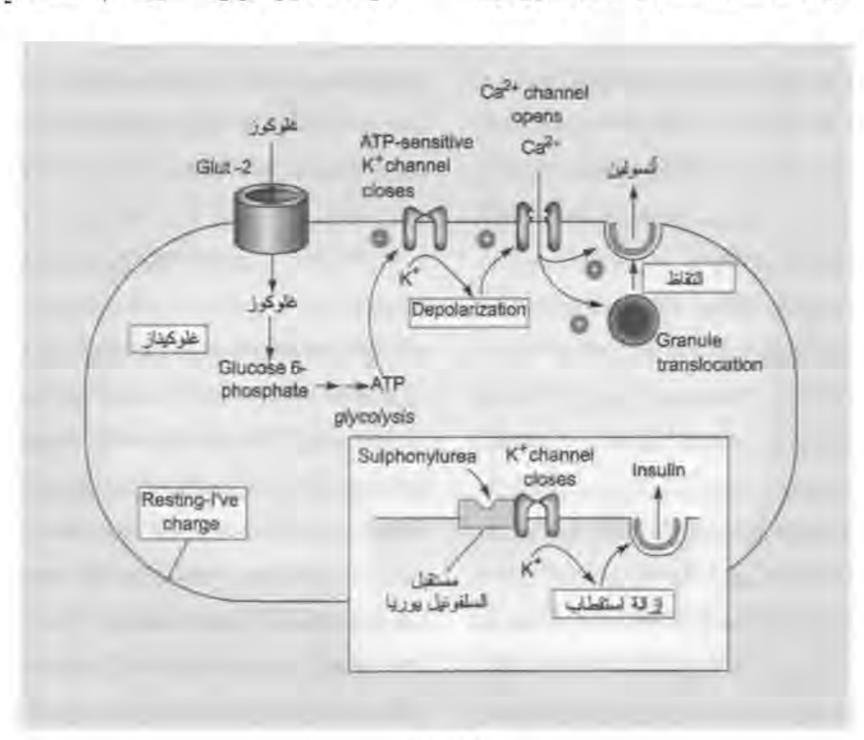
يتوافر بشكل حبوب ١٢٠ملغ. وبما أن بداية تأثير مركّبات الغليناياد ونهايته سريعتان مقارنة بأدوية زمرة السلفونيل يوريا فينبغي أن تعطى ثلاث مرات أو أربع يومياً قبل الوجبات

يعدّ القصور الكبدي مانعاً لاستعمالها. كما أنها لا تعطى للحوامل والمرضعات.

والريباغلينيد أقل إحداثاً لزيادة الوزن ونقص سكر الدم مقارنة بالسلفونيل يوريا. في حين أن تأثيرات الـ natiglenide في زيادة الوزن ونقص سكر الدم أقل من كليهما.

٣- مثبطات α غلوكوزيداز glucosidase inhibitors α:

آلية التأثير الرئيسة: يهضم النشا في الأمعاء الدقيقة،



الشكل (٦)

المركّب	الجرعة الأولية ملغ/يوم	الجرعة القصوى ملغ/يوم	العمر النصفي (ساعة)	الاستقلاب
Gliclazide	٤٠	٣٢٠	١٠ - ١٢	كبدي، ويطرح بنسبة أقل من ٥٪ في البول.
Gliclazide MR	٣٠	١٢٠	١٦	كبدي ويطرح بنسبة أقل من ٥٪ في البول
Glipizide	٥	٤٠	٢ - ٤	يستقلب في الكبد، إلى منتجات غير فعالة تطرح في البول وإلى مدى أقل في الصفراء.
Glyburide أو Glibenclamide	٢,٥	١٥	٢	يستقلب في الكبد وتطرح المستقلبات في البول والصفراء.
Glimepiride	١	٨	٥ - ٨	يستقلب في الكبد إلى منتجات غير فعالة تطرح في البول والصفراء.

الجدول (١) الخصائص المختلفة لمركّبات السلفونيل يوريا

ليتحول إلى قليلات السكاريد oligosaccharides - بوساطة إنزيم الأميلاز - التي تخضع لهضم إضافي بوساطة α glucosidases مرتبطة بالغشاء الخلوي (غلوكوأميلاز، دكستريناز إيزومالتاز، مالتاز، سُكراز): ليتحول إلى غلوكوز.

ترتبط مثبطات α غلوكوزيداز تنافسياً بموضع ربط قليلات السكاريدات لإنزيم آلفا غلوكوزيداز، وبالتالي تمنع الارتباط والحلمهة الإنزيمية لركيزة قليلات السكاريد. وبهذه الآلية تمثل مثبطات α غلوكوزيداز مقاربة دوائية لتعديل هضم الكاربوهيدرات وامتصاصها.

ونظراً لآلية تأثيرها التنافسية: ينبغي أن تؤخذ مثبطات α غلوكوزيداز حين بدء تناول الطعام.

وبتثبيطها تحطّم الكاربوهيدرات وهضمها على طول الأمعاء: فإنها تثبط الزيادات المتدفقة ما بعد الطعامية لغلوكوز البلازما، فتمنع فرط غلوكوز الدم ما بعد الطعامي وفرط إنسولين الدم اللاحق. تصل الكربوهيدرات - التي لم تهضم في الجزء العلوي من المعى الدقيق - إلى اللفائفي ileum حيث تخضع لهضم وامتصاص إضافي.

تشتمل **مثبطات α** غلوكوزيداز الرئيسة على: acarbose و miglitol.

الأكاربوز هو سكاريد رباعي كاذب من مصدر جرثومي، وهو أكثر المثبطات دراسة واستعمالاً. من المهم التذكير بأن الجرعات العلاجية من الأكاربوز لا تسبب سوء امتصاص كما أن إعطاءه لأمد طويل لا يؤثر في النتاج الغائطي.

التأثيرات الاستقلابية الثانوية: لمثبطات α غلوكوزيداز تأثيرات ثانوية مهمة متعددة: إضافة إلى تأثيرها الرئيس في مستويات الغلوكوز ما بعد الطعامية.

تُنقص مثبطات α غلوكوزيداز غلوكوز الدم الصيامي بنسبة ١,١-١,٤ ملي مول تقريباً، كما تُنقص مقاومة النسج المحيطية للإنسولين الذي يمكن أن يُنقص غلوكوز الدم الصيامي.

تنقص مثبطات α غلوكوزيداز زيادة مستويات الإنسولين البلازمية ما بعد الطعام: نتيجة لتثبيطها فرط غلوكوز الدم ما بعد الطعامي، ويكون هذا التأثير واضحاً في الأشخاص الذين لديهم معدلات إفراز الإنسولين عالية.

يرافق استعمال مثبطات α غلوكوزيداز تحسن ملحوظ في استقلاب الشحميات، وتنقص من ارتفاع ثلاثي الغليسريد ما بعد الطعام.

التأثير في وزن الجسم: لا تسبب مثبطات α غلوكوزيداز زيادة الوزن، ويعتقد أن ذلك ناجم عن نقص تراكيز الإنسولين البلازمية ما بعد الطعامية المرافقة للمعالجة بمثبطات α غلوكوزيداز.

إن إعطاء الأكاربوز والسلفونيل يوريا مشتركين ينقص زيادة الوزن المترافقة والمعالجة بالسلفونيل يوريا، ويقي من زيادة تكون الشحم وزيادة مستويات ثلاثي الغليسريد

المحرضين بالسلفونيل يوريا.

الأمان والتحمل: مثبطات α غلوكوزيداز من أكثر العوامل المضادة للسكري أماناً.

تعتمد التأثيرات غير المرغوبة التالية الناجمة عن استعمالها على الجرعة، وهي مقتصرة عموماً على الجهاز المعدي المعوي، وتشتمل على انتفاخ البطن وتطبله، والإسهال وطراوة البراز، ويكون احتمال حدوثها أكبر إذا ما كانت الجرعات الأولية تحاصر كلياً فاعلية α غلوكوزيداز في القسم الداني من الأمعاء الدقيقة. ويؤدي التخمر الجرثومي لبقايا الكربوهيدرات المعقدة في القولون إلى زيادة إنتاج الغاز المعوي.

وتشير التجارب السريرية إلى أن نحواً من ٢٥-٤٥٪ من المرضى قد أوقفوا استعمال الدواء نتيجة التأثيرات غير المرغوبة المذكورة أعلاه.

يُشتق مركّب الـ miglitol من المضاد الفيروسي المثبط لـ α غلوكوزيداز المسمى deoxynojirimycin. وهو يمتص على نحو واسع في الصائم في حين لا يصل منه إلى اللفائفي والقولون إلا كميات صغيرة.

أظهرت الدراسات وجود تأثير تآزري بين الـ miglitol والميتفورمين عند مشاركتهما معاً، وقد لوحظ التآزر نفسه حين مشاركة miglitol والسلفونيل يوريا وحدها أو مع الميتفورمين، سواء أكان هذا التأثير في سكر الدم الصيامي أم بعد الطعامي أم في مستوى الخضاب الغلوكوزي.

الاستطبابات: يستطب إعطاء الأكاربوز أو الـ miglitol للمصابين بداء السكري نمط ٢ المشخص حديثاً والمرضى الذين أخفقت فيهم الحمية وحدها في تحقيق الضبط الجيد لداء السكري نمط ٢. كما يستعمل الأكاربوز مفرداً أو بالاشتراك مع الإنسولين أو الميتفورمين أو السلفونيل يوريا أو أكثر من عامل مخفض لسكر الدم.

(١)- وعلى النقيض من مشتقات deoxynojirimycin التي لا تثبط الأميلاز ألفا المعثكلية: يثبط الأكاربوز كلاً من الأميلاز وα غلوكوزيداز بألفة متساوية. لا يثبط الأكاربوز - β glucosidases مثل اللاكتاز، ولا يؤثر مباشرة في امتصاص الغلوكوز.

(٢)- تظهر التجارب السريرية أن الأكاربوز - بجرعات ٥٠-٢٠٠ ملغ ثلاث مرات يومياً- ينقص التراكيز البلازمية الصيامية وما بعد الطعامية من الغلوكوز والإنسولين وثلاثي الغليسريد.

(٣)- يحسن الأكاربوز الحساسية للإنسولين في المصابين بداء السكري والمصابين باضطراب تحمل الغلوكوز، ويعتقد أن هذا التأثير ثانوي في تثبيط الانحرافات في الغلوكوز ما بعد الطعامي. يترافق هذا التحسن في الحساسية للإنسولين ونقص مهم في التراكيز البلازمية الصيامية وما بعد الطعامية من الغلوكوز ومستويات الخضاب الغلوكوزي. وعدا ذلك، قد يمنع التحسن في الحساسية للإنسولين في المصابين باضطراب تحمل الغلوكوز حدوث داء السكري نمط ٢ عندهم أو يؤخر حدوثه.

(٤)- الأكاربوز أقل فعالية من الميتفورمين والسلفونيل يوريا في تأثيره في الخضاب الغلوكوزي، إذ إنه ينقص مستوى HbA1c بنسبة ٥,٠-٨,٠٪.

(٥)- فاعلية الأكاربوز ممتازة على المدى الطويل. ويمكن الحد من تأثيراته المعدية المعوية غير المرغوبة باتباع طريقة البدء بجرعات صغيرة ترفع تدريجياً، كما أن هذه التأثيرات تصبح أقل تواتراً وشدة مع مرور الوقت.

(٦)- لا تسبب المعالجة بالأكاربوز نقص سكر الدم، كما لا تسبب زيادة الوزن. وهي أقل فعالية من الميتفورمين والسلفونيل يوريا في إنقاصها سكر الدم.

لا تعطى مثبطات ألفا غلوكوزيداز في أثناء الحمل وحين وجود أمراض معوية التهابية مزمنة.

٤- المعالجات الأخرى لداء السكري نمط٢:

أ- المعالجة بالإنسولين: يعدّ الإنسولين أقدم الأدوية المتوافرة لذلك أصبحت الخبرة السريرية المتعلقة باستخدامه كبيرة، وهو من أكثر العلاجات فعالية في خفض سكر الدم.

يستطيع الإنسولين - حين يستعمل على نحو مناسب - أن ينقص مستوى HbA1c المرتفع ويوصله إلى الهدف العلاجي. وخلافاً للأدوية الأخرى المخفضة لسكر الدم؛ لا توجد جرعة قصوى للإنسولين يتوقف عندها أثره الخافض لسكر الدم.

تستطب المعالجة بالإنسولين في داء السكري نمط٢ حين إخفاق المشاركات الدوائية بالأدوية الفموية الخافضة لسكر الدم في الوصول إلى مستويات سكر الدم الهدفية، كما أنها الخط الأول لعلاج المرضى النحيلين أو المرضى المصابين باضطرابات كلوية أو كبدية تمنع استخدام الأدوية الأخرى. وتستطب المعالجة بالإنسولين أيضاً - ولو مؤقتاً- في أثناء الأمراض الحادة وعند دخول المستشفى.

وتحتاج نسبة كبيرة من المصابين بداء السكري نمط٢ إلى المعالجة بالإنسولين بعد مرور مدة ٥ سنوات أو أكثر على

المرض نظراً لطبيعته المترقية.

ويمكن في بداية العلاج مشاركة الإنسولين مع محسسات الإنسولين أو محرضات إفرازه.

تبدأ خطة المعالجة عادة بإعطاء الإنسولين المديد أو مماثلاته المديدة بجرعة ٢,٠-٣,٠ وحدة لكل ١كغ من الوزن قبل النوم تزاد تدريجياً. كما تعطى المحسسات كالميتفورمين والبيوغليتازون صباحاً أو مساء. وحين لا يتحقق الضبط الجيد بتلك المشاركات يمكن اللجوء إلى المعالجة بالإنسولين وحده باتباع أنماط المعالجة التي سيُتحدث عنها في تدبير السكري النمط ١. وتحتاج معالجة فرط سكر الدم من النمط ٢ إلى جرعات إنسولين أكبر من التي تحتاجها معالجة النمط ١؛ وذلك بغية التغلب على المقاومة للإنسولين.

يترافق استعمال الإنسولين وزيادة الوزن بنسبة ٢-٤كغ، ويعتقد أنها ناجمة عن تصحيح سكر الدم ونقص البيلة السكرية.

يوضح (المخطط ١) خطوات البدء بالمعالجة بالإنسولين في المصابين بداء السكري نمط ٢.

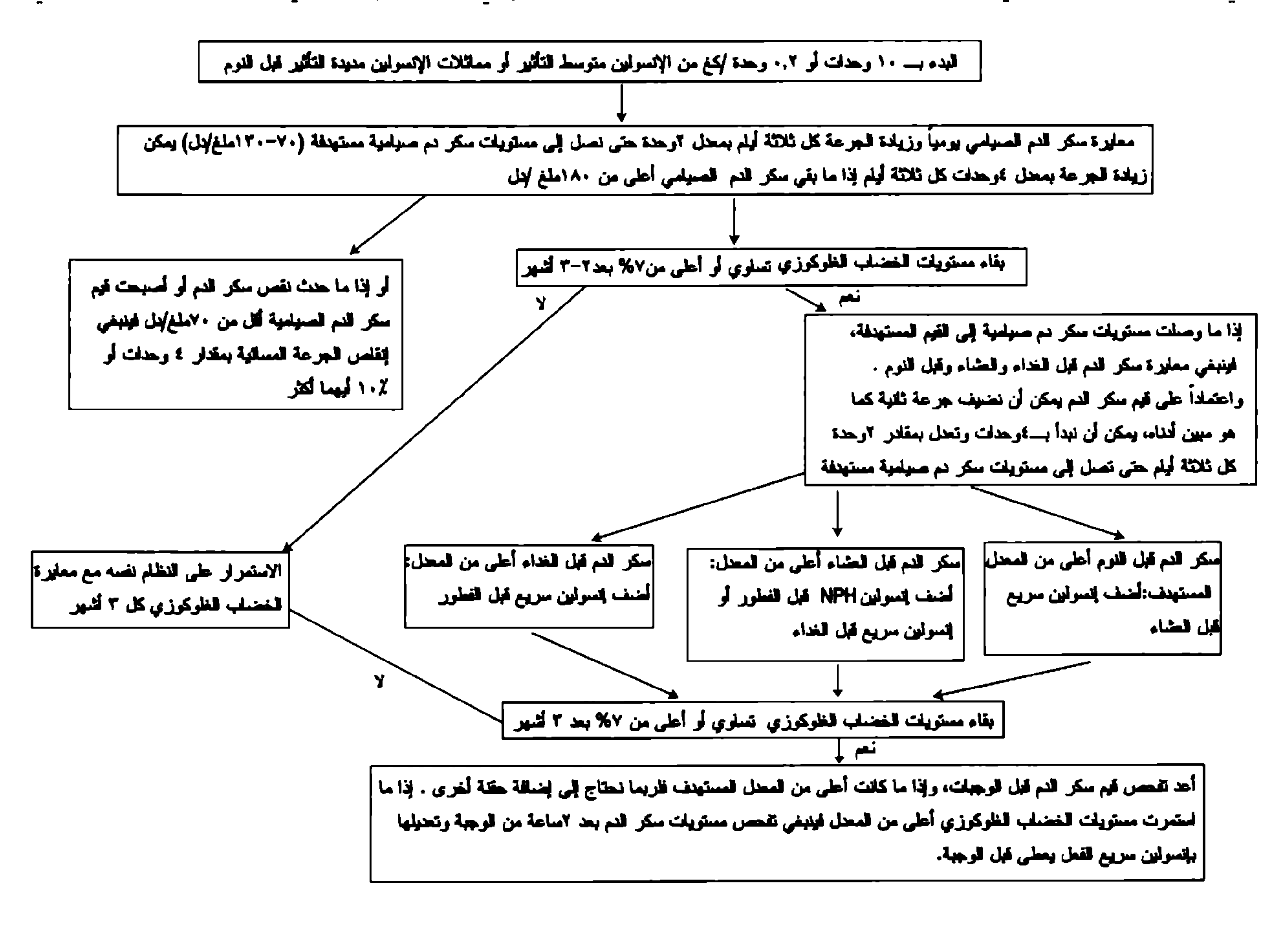
ب- شادات (ناهضات) glucagon - like peptide - 1:

agonists GLP- 1ينتج GLP-1 من خلايا L في الأمعاء الدقيقة والقولون، ويتحرض إفرازه بالمغذيات الموجودة في لمعة الأمعاء، وتماثل تراكيزه البلازمية تراكيز الإنسولين. يستقلب GLP-1 سريعاً بوساطة بروتياز واسعة الانتشار تدعى: dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4).

يرتبط GLP-1 بمستقبلات نوعية موجودة في خلايا ألفا وبيتا المعثكلية، ومناطق معينة في الدماغ بما فيها الوطاء، والأعصاب الصادرة عن المبهم، والخلايا الجدارية في المعدة، والرئة، والكلية، في حين لا توجد في النسيج العضلي والشحمي والكبد.

يحرض GLP-1 بقوة إفراز الإنسولين المُحرَض بالغلوكوز، كما يزيد من إنشائه بتنظيمه التعبير عن جين الإنسولين. ويبطئ الإفراغ المعدي بأسلوب يعتمد على الجرعة؛ وبالتالي يخفف من انحرافات سكر الدم بعد الطعام.

ينقص GLP-1 إفراز الغلوكاكون القاعدي في الأشخاص الأصحاء وفي المصابين بالسكري نمط ٢. يؤثر GLP-1 في



المخطط (١)

إفراز الغلوكاكون تأثيراً مباشراً عبر مستقبلاته في خلية ألفا وبتأثير غير مباشر عبر زيادته إفراز الإنسولين والسوماتوستاتين اللذين يثبطان إفراز الغلوكاكون. وهنا من جديد، يكون تأثير GLP-1 كبيراً كلما كان تركيز الغلوكوز مرتفعاً؛ وبالتالي لا يؤثر في إفراز الغلوكاكون الطبيعي الذي يحدث بوصفه جزءاً من الاستجابة المضادة لنقص سكر الدم.

ينقص GLP-1 الشهية، ويعزز حس الشبع عند البشر مؤدياً إلى نقص الوزن بغض النظر عن وزن الشخص أو حالة السكري.

- الـ **exendin-4** هو مماثل لجزيئة GLP-1 البشري مقاوم طبيعياً لـ DPP-4، وله نصف عمر أطول من GLP-1 يبلغ نحو ٤ ساعات، يخفض هذا المركّب الجديد مستوى HbA1c بنسبة ٠,٥-١٪؛ وذلك نتيجة خفضه مستويات سكر الدم بعد الوجبة.

- سمح حالياً باستعمال exenatide في داء السكري نمط ٢ مشاركة مع السلفونيل يوريا، أو الميتفورمين، أو كليهما. ويعطى بجرعة أولية ٥مكغ مرتين يومياً، حقناً تحت الجلد قبل ٦٠ دقيقة من وجبتي الإفطار والعشاء. تزاد الجرعة بعد شهر إلى ١٠مكغ مرتين يومياً إذا لم يكن الغثيان مشكلة جدية.

لا يعطى في أثناء الحمل ولا حين وجود الخزل المعدي والمعوي أو الأمراض المعدية المعوية الشديدة أو قصور الكلية الشديد (تصفية كرياتنين < ٣٠ مل/د). ونظراً لتأثيره المنقص للوزن؛ فإن المرضى المثاليين للعلاج به هم البدينون الذين لديهم تراكيز سكر دم مرتفعة على الرغم من المعالجة بالعوامل الآنفة الذكر. ينقص الوزن بعد استعماله بمقدار ٢-٣ كغ خلال ستة أشهر.

لا يسبب نقص سكر الدم إلا في المرضى المعالجين بالسلفونيل يوريا (٢٠-٣٥٪)، ولا يؤثر في الذين يتناولون الميتفورمين (٥٪ فقط).

وأكثر التأثيرات غير المرغوبة شيوعاً هي: الغثيان والقياء والإسهال والشعور بالتخمة والصداع، وتميل هذه التأثيرات غير المرغوبة إلى التناقص مع الوقت.

ج- شادات (ناهضات)الأميلين: الـ pramlintide هو مماثل تركيبي لهرمون الأميلين المفرز من خلايا β، وهو يبطئ إفراغ المعدة، ويثبط إنتاج الغلوكاكون؛ وبالتالي ينقص من ارتفاع سكر الدم بعد الوجبة. وأشارت الدراسات السريرية إلى أنه ينقص مستوى HbA1c بنسبة ٠,٥-٠,٧٪.

التأثير غير المرغوب الرئيس هو الغثيان، ويحدث في٣٠٪ من المعالجين به، لكنه يميل إلى التناقص مع استمرار العلاج.

يؤدي العلاج بهذا الدواء إلى نقص الوزن بمقدار ١-١,٥كغ خلال ٦ أشهر.

ووفق على استعمال pramlintide علاجاً مشاركاً للإنسولين النظامي أو مماثلات الإنسولين سريعة التأثير، وهو يعطى تحت الجلد قبل الوجبات.

د- مثبطات DPP-4 dipeptidyl peptidase- 4 inhibitors:

تتميز مثبطات DPP-4 من شادات GLP-1 بما يلي:

(١)- تعطى عن طريق الفم، وامتصاصها الهضمي جيد، وتعطى مرّة واحدة يومياً.

(٢)- تعتمد في تأثيرها على GLP-1 داخلي المنشأ، وتزيد تراكيزه ضمن الحدود الفيزيولوجية؛ وبالتالي لا تحدث التأثيرات الجانبية لمماثلات GLP-1.

(٣)- ليس لها تأثيرات في الإفراغ المعدي.

(٤)- تأثيراتها في الخضاب الغلوكوزي وكتلة خلايا بيتا أقل قوة نسبياً.

الـ sitagliptin هو أول مثبط تمت الموافقة على استخدامه من قبل FDA في سنة ٢٠٠٦ علاجاً وحيداً أو بالاشتراك مع الميتفورمين أو TZD.

ووفق في أوربا على مثبط آخر. هو vildagliptin، وذلك في شباط ٢٠٠٨، وهناك مركّبات عديدة قيد الدراسة.

تبين التجارب السريرية - التي أجريت حتى الآن - أن مثبطات DPP-4 تخفض مستوى HbA1c بنسبة ٠,٦-٠,٩٪. وهي محايدة من ناحية الوزن وجيدة التحمل، كما أنها لا تسبب نقصاً في سكر الدم حين تستعمل بمفردها.

(٥)- سجلت زيادة في نسبة أخماج الطرق التنفسية العلوية نظراً لتداخل هذه المركّبات مع الجهاز المناعي. يزيد القصور الكلوي من التراكيز الدورانية للسيتاغليبتين، لذا يجب إنقاص الجرعة إلى ٥٠ملغ إذا كانت تصفية الكرياتنين أقل من ٥٠مل بالدقيقة وإلى ٢٥ملغ إذا كانت التصفية أقل من ٣٠مل بالدقيقة. لا تعطى مثبطات DPP-4 في أثناء الحمل.

المبادئ المتبعة في انتقاء الأدوية الخافضة لسكر الدم:

أظهرت التجارب السريرية أن الفعالية الخافضة لسكر الدم للمعالجات الفردية أو التشاركية لا تعتمد على الخصائص الجوهرية للأدوية المستقلة فحسب؛ وإنما تعتمد أيضاً على مدة الداء السكري وقيم سكر الدم القاعدية، والمعالجات السابقة، وعوامل أخرى.

إن العامل الرئيس في اختيار دواء ما ضمن الصنف

العلاجي - سواء للبدء بالعلاج أم لتغييره - هو مستوى ضبط سكر الدم.

فحين وجود مستويات سكر الدم مرتفعة (HbA1c > ٨,٥٪) يوصى بإعطاء أدوية خافضة لسكر الدم ذات فعالية وتأثير سريع، ومن الممكن البدء باكراً بالمشاركات الدوائية. ومع ذلك، يمكن للمصابين بالسكري حديث البدء أن يستجيبوا للعلاجات الأقل شدة مقارنة بالمصابين بداء السكري طويل الأمد.

وعندما تكون مستويات سكر الدم قريبة من المستوى الهدفي (HbA1c > ٧,٥٪)، ينتبه لإعطاء أدوية أقل مقدرة على خفض سكر الدم، أو بطيئة البدء بالتأثير أو النوعين معاً.

من المهم التشديد على أن اختيار قيم سكر الدم المستهدفة والمداواة المستعملة لتحقيق ذلك ينبغي أن تكون شخصية وخاصة بكل مريض مع دراسة منافع الأدوية المختارة ومضارها.

مستويات سكر الدم المستهدفة:

ينبغي أن تهدف المعالجة إلى الوصول إلى قيم خضاب غلوكوزي HbA1c تساوي أو تقل عن ٧٪ على نحو عام (ما عدا الحوامل) بغية إنقاص خطر اعتلال الأوعية الدقيقة في المصابين بالنمط ١ و٢ واعتلال الأوعية الكبيرة في المصابين بالنمط ١.

وبغية تحقيق الهدف السابق: يجب الوصول إلى المقادير التالية: غلوكوز الدم قبل الطعام: ٧٠-١٣٠ملغ/دل وغلوكوز الدم الأعظمي بعد الطعام بساعتين: أقل من ١٨٠ملغ/دل.

يمكن أن تُقبل قيم HbA1c غير مضبوطة على نحو صارم في:

١- المرضى الذين يعانون من نوبات شديدة من هبوط سكر الدم.

٢- المرضى المتوقع لهم عمر محدود.

٣- الأطفال.

٤- الأشخاص المصابين بأمراض متعددة.

٥- المرضى السكريين مع المضاعفات الوعائية المحدودة والمستقرة.

الداء السكري نمط ٢ مرض مترقٍ يتميز بتدهور وظيفة خلايا بيتا المعثكلية، لذلك يحتاج المريض مع مرور الوقت إلى جرعات عالية من دواء ما أو أن تضاف أدوية مشاركة إذا لم تحقق المعالجة الأهداف العلاجية المتوخاة منها.

ينبغي أن يستند في اختيار العقار الخافض لسكر الدم إلى:

١- فعاليته في خفض سكر الدم.

٢- تأثيراته في المعطيات الأخرى غير سكر الدم.

إضافة إلى التأثيرات المتباينة في سكر الدم هناك تأثيرات نوعية لكل علاج في عوامل الخطورة القلبية الوعائية مثل فرط ضغط الدم واضطرابات شحميات الدم: والتي تعدّ مهمة أيضاً. ويجب أن يؤخذ بالحسبان أيضاً تأثير الأدوية في أمور أخرى غير سكر الدم، والتي قد تحسن أو تفاقم الضبط البعيد الأمد لسكر الدم كتأثيرها في مشعر كتلة الجسم، والمقاومة للإنسولين وإفراز الإنسولين في الداء السكري نمط ٢.

٣- أمان الدواء وتحمله وسهولة استخدامه وتكلفته.

كيف يُبدأ علاج الداء السكري نمط ٢ وكيف يُطوَّر المعالجة:

ليس هناك من داع إلى استشفاء المريض من أجل البدء بالعلاج أو تعديله: ما خلا بعض الحالات النادرة مثل الحماض الكيتوني أو فرط الأسمولية أو من كانوا غير قادرين على إماهة أنفسهم على نحو مناسب.

إن المريض هو اللاعب الرئيس في فريق العناية بمرض السكري، ويجب أن يدرب على تعديل العلاج تحت إشراف اختصاصي الرعاية الصحية بغية الوصول إلى القيم المستهدفة لسكر الدم والوقاية من نقص السكر ومعالجته إن حدث.

يتم تدبير العديد من المرضى بعلاج وحيد، لكن طبيعة هذا المرض المترقية تلزم مع مرور الوقت باستخدام علاج مشارك في العديد من المرضى لتحقيق القيم المستهدفة لسكر الدم والمحافظة عليها.

المخطط: يوضح الدليل الأمريكي والأوربي والسوري لتدبير داء السكري نمط ٢ الذي صدر مؤخراً الخطوات العملية للمعالجة وكيفية بدئها والتنقل من مرحلة علاجية إلى أخرى.

ولقد أُخذ بالحسبان في مخططنا خصائص الأدوية وتآزراتها وتكلفتها المادية.

إن الهدف الرئيس للمعالجة هو الوصول إلى مستوى HbA1c أقل من ٧٪ والمحافظة عليه.

توحي الدلائل المتراكمة أن خفض سكر الدم السريع باستعمال الإنسولين في المصابين بالداء السكري نمط ٢ المشخصين حديثاً يمكن أن يوصلهم لهدأة دائمة، بمعنى: المحافظة على أرقام سكر دم طبيعية دون الحاجة إلى أدوية خافضة لسكر الدم.

وبما أن الداء السكري نمط ٢ مرض مترقي: فإن من الواجب إعلام المرضى باحتمال إضافة أدوية أخرى لخفض سكر الدم مع مرور الزمن.

المرتبة ١- معالجات مثبتة الصلاحية على نحو جيد:

تمثل الأدوية المستعملة في هذه المرتبة الخطط العلاجية الأكثر فعالية والأقل تكلفة لتحقيق الأهداف المرغوبة: وبالتالي فإنها أفضل طرق علاج أغلبية المصابين بالداء السكري نمط ٢.

● **الخطوة الأولى: تغيير نمط الحياة والميتفورمين:** اتفق على أن التدخل لتغيير نمط الحياة هو الخطوة الأولى لعلاج الداء السكري نمط ٢ حديث البدء اعتماداً على المزايا العديدة والمثبتة القريبة والبعيدة المدى لإنقاص الوزن وزيادة مستويات النشاط الحركي، إضافة إلى قلة تكلفتها: يجب أن يطبق هذا التدخل من قبل اختصاصيي الرعاية الصحية المدربين إضافة إلى اختصاصي تغذية. ويجب أن يبقى هذا التدخل لتغيير نمط الحياة جزءاً رئيسياً من خطط معالجة الداء السكري نمط ٢، حتى بعد استعمال الأدوية.

ولما كان معظم المصابين بالداء السكري نمط ٢ يخفقون في تحقيق الأهداف الاستقلابية أو الحفاظ عليها اعتماداً على تغيير نمط الحياة فقط، بسبب الإخفاق في إنقاص الوزن، أو عودة زيادته، أو لأن الداء السكري نمط ٢ مرض مترقٍ أو بسبب تلك العوامل مجتمعة: فقد اتفق كذلك على أن يبدأ بالعلاج بالميتفورمين على نحو متزامن مع التدخل لتغيير نمط الحياة، وذلك فور التشخيص.

● **الخطوة الثانية: إضافة دواء ثانٍ:** إذا ما أخفق التدخل لتغيير نمط الحياة مع استعمال الجرعة العظمى من الميتفورمين في تحقيق القيم الهدفية لسكر الدم، أو الحفاظ عليها: ينبغي إضافة دواء آخر خلال ٢-٣ أشهر من البدء بالعلاج أو في أي وقت لم يوصل فيه إلى المستوى المطلوب من HbA1c. كما يمكن أن يضاف دواء آخر حين وجود مانع لاستعمال الميتفورمين أو حين عدم تحمله. واتفق على أن يكون الدواء الثاني المضاف إلى الميتفورمين إما الإنسولين وإما سلفونيل يوريا.

يمكن البدء باستعمال الإنسولين القاعدي basal insulin (متوسط التأثير أو مماثلات الإنسولين مديدة التأثير) في المرضى الذين لديهم HbA1c أعلى من ٨,٥٪، لكن العديد من المصابين بالسكري نمط ٢ المشخصين حديثاً يستجيبون عادة للأدوية الفموية حتى مع وجود أعراض فرط سكر الدم.

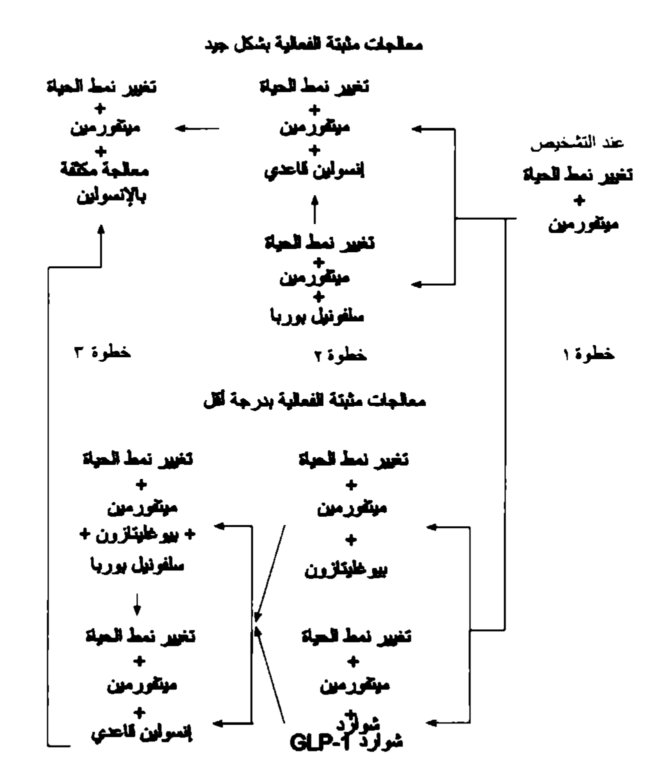
● **الخطوة الثالثة:** إذا لم نصل إلى الهدف العلاجي بكل ما تقدم، ينبغي أن ننتقل إلى الخطوة التالية وهي بدء العلاج بالإنسولين أو تكثيفه.

تشتمل خطة تكثيف العلاج بالإنسولين على إضافة حقن الإنسولين سريع التأثير أو مماثلاته سريعة التأثير قبل وجبات معيّنة لإنقاص سكر الدم ما بعد الوجبة.

المرتبة ٢- معالجات مثبتة الصلاحية على نحو أقل:

لا ينقص وضع هذه المعالجات في المرتبة الثانية من قيمتها وقوة فاعليتها، لكن بعضها مرتفع الثمن، ولم تزل الخبرة السريرية في بعضها الآخر محدودة.

ويمكن الاعتماد على هذه المعالجات في حالات سريرية منتقاة. فمثلاً، يضاف exenatide أو pioglitazone حين الرغبة في تجنب حدوث نوب نقص سكر الدم (مرضى يمارسون أعمالاً شاقة)، أو يستعمل exenatide إذا كان تعزيز إنقاص الوزن هو الهدف الرئيس: وكان مستوى HbA1c قريباً من الهدف (<٨٪)، وإذا لم تحقق هذه المعالجات المستوى المطلوب من HbA1c أو إذا لم يتحمل المريض العلاج: فلا بد من إضافة السلفونيل يوريا أو الإنسولين القاعدي، وإذا أخفق كل هذا أيضاً في تحقيق المستوى المطلوب من HbA1c أو إذا لم يتحمل المريض العلاج: فلا بد من اختيار المعالجة المكثفة بالإنسولين إضافة إلى الميتفورمين.



المخطط (٢) تدبير الداء السكري نمط ٢ الذي أصدرته الجمعية السورية لداء السكري

يوضح (المخطط ٢) خطوات تدبير الداء السكري نمط٢ كما وردت في الدليل العملي لتدبير الداء السكري نمط٢ في سورية الذي أصدرته الجمعية السورية لداء السكري.

المنطق وراء انتقاء مشاركات محددة:

مع مرور الوقت، لا بد من استعمال أكثر من دواء في معظم المرضى، ويعتمد انتقاء دواء ما على فعاليته في خفض سكر الدم و ميزاته الأخرى (المذكورة آنفاً).

حين إضافة دواء ثانٍ خافض لسكر الدم لا بد من الانتباه إلى التداخلات الدوائية والتآزر بين الدوائين. وعموماً تحقق الأدوية ذات آليات التأثير المختلفة التآزر الأعظم فيما بينها، فالمشاركة بين الميتفورمين والإنسولين - مثلاً- هي طريقة فعالة في خفض السكر، وتحدُّ من زيادة الوزن أيضاً.

تدبير داء السكري نمط ١:

إن للأطفال والمراهقين احتياجات وصفات جسمية وسلوكية توجب اتباع طرائق مختلفة عن الطرائق المتخذة في الكهول لتدبير مرضهم. فعلى سبيل المثال، لا يكون تحديد الحاجة اليومية من الإنسولين صحيحاً إذا ما اعتمد على وزن الجسم فقط، كما أن عقابيل نوب نقص سكر الدم عند الأطفال مختلفة عنها في الكهول. وإضافة إلى ذلك، يؤثر الضبط السيئ لداء السكري في النمو وفي بدء البلوغ وتطوره، كما يتأثر الضبط والمضاعفات بالتغيرات الحادثة في أثناء فترة البلوغ. ومن هنا تدرك أهمية مشاركة الكبار في تدبير داء السكري في الأطفال ولاسيما الأب أو الأم. إذ لا يستطيع الأطفال الذين هم في سن المرحلة الابتدائية فما دون أن يقوموا بالعناية بمرضهم، ولا يتوقع أن يتمكن أطفال المرحلة الإعدادية من القيام بكامل العناية على نحو مستقل، لذا ينبغي أن يشمل برنامج الرعاية الأسرة برمتها.

تشتمل الأهداف الرئيسة للتدبير على:

١- الوصول إلى سكر دم قريب من الطبيعي.

٢- منع الحماض الكيتوني.

٣- تجنب نوب نقص سكر الدم الشديدة.

٤- الحفاظ على النمو والتطور الطبيعيين للطفل.

٥- منع المضاعفات المزمنة للمرض.

نظراً لزيادة نسبة حدوث الداء السكري نمط ٢ في الأطفال والمراهقين: فقد أصبح من الضروري تمييز داء السكري نمط١ من السكري نمط٢.

يمكن التشديد على أن الداء السكري هو من نمط ١ في الطفل ما قبل البلوغ النحيل. أما في المراهق زائد الوزن فإن التفريق بين النمطين لا يخلو من صعوبة، وقد تفيد معايرة أضداد جزر المعثكلة في هذه الحالات.

ومهما كان نمط الداء السكري؛ فإن الطفل الذي يتظاهر المرض فيه بفرط سكر دم صيامي شديد، واضطرابات استقلابية، وكيتونيميا (ارتفاع مستويات الأجسام الكيتونية في الدم) يحتاج إلى العلاج بالإنسولين للسيطرة على تلك الاضطرابات.

قد يتظاهر داء السكري نمط ١ المشخص حديثاً على شكل حماض كيتوني سكري (في ٣٠٪ من الحالات)، ويحتاج بداهةً إلى القبول في المستشفى، في حين لا يحتاج معظم المرضى المتبقين إلى دخول المستشفى.

ومع ذلك **يجب قبول المرضى في المستشفى في الحالات التالية:**

١- المحتاجون إلى إماهة وريدية.

٢- الأعمار الصغيرة: أقل من سنتين.

٣- القادمون من أماكن بعيدة لا يتوافر فيها فريق طبي مؤهل.

٤- المرضى الذين لديهم مشاكل اجتماعية نفسية تعيق تثقيفهم بصفة مرضى خارجيين.

٥- حين عدم وجود فريق طبي خبير بالعناية بالأطفال السكريين المشخصين حديثاً خارج المستشفى.

التثقيف السكري الصحيح عملية معقدة، تحتاج إلى مثقفين ذوي مهارات خاصة تشتمل على المقدرة على التواصل الجيد مع المريض وعائلته، والحنو، ورقة المشاعر، وروح الدعابة، وفوق كل ذلك معرفة واسعة عن السكري الطفولي.

ضبط سكر الدم:

تعكس المعايير الحالية لتدبير الداء السكري الحاجة إلى المحافظة على قيم سكر دم قريبة من الطبيعي، ومع ذلك، يجب أن تُوازن المنافع التي تجنى من الضبط الجيد عند الأطفال ومخاطر نقص سكر الدم لديهم.

أهداف الضبط المرتبطة بالعمر:

١- **الأطفال دون ٦ سنوات:** توحي المعطيات أن الدماغ في هذه المرحلة العمرية أكثر عرضة للتأثيرات المؤذية لنقص سكر الدم مقارنة بالأطفال الأكبر سناً، كما تشير الدراسات إلى أن نوب نقص سكر الدم الليلي هي أكثر من المتوقع في هذه المرحلة العمرية.

وإضافة إلى ذلك، يتشوش نظام مراقبة سكر الدم التقليدي مع نظام تناول الطعام المتكرر في الأطفال دون سن الرابعة: إذ إنهم يأكلون كل ساعتين تقريباً، وبالتالي قد تكون انحرافات سكر الدم لديهم فجائية. ونظراً لتكرار

الوجبات: فإن معظم قيم سكر الدم هي عملياً قيم ما بعد طعامية، وإن محاولة تصحيح كل زيادة في سكر الدم بإعطاء الإنسولين قبل الوجبات هي ممارسة خطيرة: لأنها قد تؤدي إلى هبوط سكر الدم وهذه مشكلة شائعة يجب تجنبها.

٢- الأطفال بسن ٦-١٢ سنة: لتدبير السكري في هذه المجموعة العمرية شأن خاص: لأن معظمهم يحتاج إلى الإنسولين في وقت الغداء وفي الأوقات الأخرى حين يكونون بعيدين عن المنزل. إضافة إلى ذلك، يلقي افتقارهم إلى التفكير الصحيح على كاهل الأهل مهمة اتخاذ معظم قرارات المعالجة.

٣- المراهقون (١٣-١٩ سنة): تشير الدراسات إلى إمكانية ضبط سكر الدم في هذه المجموعة كما في الكهول.

يوضح الجدول (٢) قيم سكر الدم والخضاب الغلوكوزي المرغوبة بحسب المرحلة العمرية.

المعالجة بالإنسولين:

يمثل الإنسولين حجر الأساس في تدبير داء السكري نمط ١.

يعتمد اختيار نظام المعالجة بالإنسولين على عدة عوامل تشتمل على عمر المصاب ونمط حياة الأسرة وثقافتها ووضعها المادي والاجتماعي.

وعموماً، **يمكن استعمال مستحضرات الإنسولين التالية في الأطفال:**

الفئة العمرية	أرقام سكر الدم المستهدفة: ملغ/مل		الخضاب الغلوكوزي
	قبل الوجبات	طوال الليل	
دون سن ٦ سنوات	١٠٠ - ١٨٠	١١٠ - ٢٠٠	أقل من ٨,٥٪
٦ - ١٢ سنة	٩٠ - ١٨٠	١٠٠ - ١٨٠	أقل من ٨٪
المراهقون والبالغون	٩٠ - ١٣٠	٩٠ - ١٥٠	يساوي أو أقل من ٧٪

الجدول (٢)

المستحضر	بدء التأثير (ساعة)	ذروة التأثير (ساعة)	مدة التأثير (ساعة)
سريع التأثير أو الفعل rapid acting			
regular	٠,٥ - ١	٢ - ٤	٦ - ٨
lispro	٠,٢٥	١	٣ - ٤
aspart	٠,٢٥	١	٣ - ٤
glulisine	٠,٢٥	١	٣ - ٤
متوسط التأثير أو الفعل intermediate acting			
NPH	١ - ٣	٦ - ٨	١٢ - ١٦
مديد التأثير أو الفعل long acting			
glargine	١	-	٢٤
detemir	١	٣ - ٩	١٦

الجدول (٣)

● مماثلات الإنسولين سريعة التأثير.
● الإنسولين النظامي سريع التأثير.
● الإنسولين متوسط التأثير.
● مماثلات الإنسولين مديدة التأثير.

يمثل الجدول (٣) الخصائص الحركية الدوائية لمستحضرات الإنسولين المذكورة أعلاه.

يمكن استعمال أحد هذه الإنسولينات بمفرده أو بالمشاركة فيما بينها.

ومع عدم وجود صيغة واحدة لتحديد حاجة الطفل من الإنسولين: فإن الاحتياجات تحدد عادة وفقاً لوزن الجسم، والعمر، ومرحلة البلوغ.

يحتاج الأطفال المشخصون حديثاً إلى جرعة أولية كلية تعادل: ٠,٥-١ وحدة /كغ/يومياً. ويحتاج الأطفال في المرحلة ما قبل البلوغية إلى جرعات أقل، في حين يحتاج أطفال المرحلة البلوغية أو الذين يتناولون الستيروئيدات إلى جرعات عالية.

قد يحتاج الأطفال الرضع والأطفال بسن الحضانة إلى تمديد الإنسولين للحصول على جرعة دقيقة ولتسهيل رفع الجرعة بمقادير أقل من وحدة. تتوافر مستحضرات ممددة جاهزة لبعض أنواع الإنسولين كما يمكن تمديد الإنسولين في الصيدلية أو في المنزل. وتتوافر حالياً أقلام الإنسولين التي يمكن أن تعطي جرعات تصل حتى نصف وحدة.

من الشائع دخول الأطفال المصابين حديثاً بالسكري نمط ١ في فترة الهجوع (شهر العسل) التي تتميز بضبط جيد لسكر الدم بجرعات قليلة من الإنسولين (أقل من ٠,٥ وحدة/كغ/يوم) وقد تستمر فترة الهجوع هذه لمدة سنتين.

تستمر خلايا بيتا في التخرب خلال فترة الهجوع، وقد يحتاج المصاب حين انتهائها إلى معالجة مكثفة بالإنسولين للوصول إلى أرقام الضبط المستهدفة.

تزداد الحاجة إلى الإنسولين مع النمو ولاسيما في فترة البلوغ إذ يمكن أن تصل إلى ١,٥ وحدة/كغ/يوم وذلك نتيجة للتغيرات الهرمونية (زيادة هرمون النمو والهرمونات الجنسية).

ومع وجود أنظمة علاج متنوعة يحتاج الأطفال - عادة - إلى حقن جرعات متعددة يومياً من الإنسولين مستخدمين مزيجاً من الإنسولين السريع والمتوسط NPH أو مماثلاتهما.

أنظمة العلاج بالإنسولين:

١- يفضل البدء بمزيج من الإنسولين السريع والمتوسط التأثير مرتين أو ثلاث مرات في اليوم.

تقسم الجرعة الكلية على النحو التالي:

● ٣/٢ صباحاً و٣/١ مساء.
● ٣/٢ الجرعة الصباحية من الإنسولين متوسط التأثير والثلث الباقي من الإنسولين السريع، في حين تقسم الجرعة المسائية مناصفة بينهما.

ونظراً لإخفاق نظام إعطاء جرعتين أو ثلاث جرعات من الإنسولين المختلط في الوصول إلى الضبط المنشود في ٥٠-٧٠٪ من الحالات: فإن النظام الذي يعتمد على إعطاء الإنسولين القاعدي مع جرعات إنسولين سريع قبل الوجبات يبقى هو الأفضل.

٢- نظام الإنسولين القاعدي (NPH أو مماثل مديد التأثير)/ مع جرعات إنسولين سريع:

تمثل المشاركة بين مماثلات الإنسولين سريعة التأثير كإنسولين ما قبل الوجبات ومماثل مديد التأثير كإنسولين قاعدي خياراً علاجياً ممتازاً، وهي طريقة تحاكي الإفراز الطبيعي للإنسولين إلى حد ما (الشكل ٧).

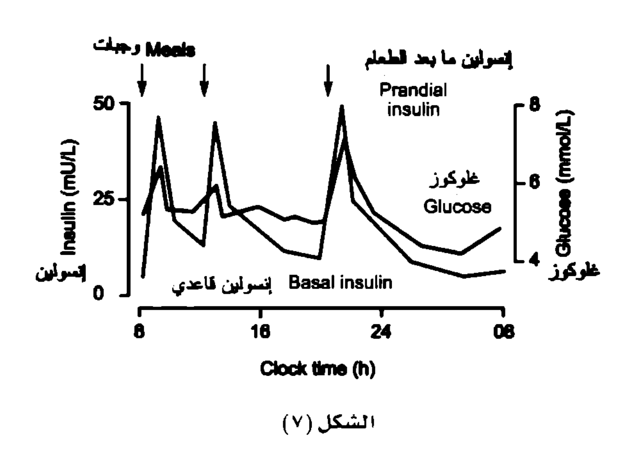
سمح مؤخراً بإعطاء مماثلات الإنسولين مديد التأثير للأطفال فوق سن السادسة من العمر.

تعتمد جرعة الإنسولين السريع ما قبل الوجبات في هذا النظام على **ثلاثة عوامل:** مستوى سكر الدم قبل الوجبة، وكمية الكربوهيدرات في الوجبة، ودرجة الفاعلية الفيزيائية المتوقعة في الساعات اللاحقة.

٣- تعدّ طريقة تسريب الإنسولين المستمر تحت الجلد (**مضخة الإنسولين** pump) أكثر الطرق محاكاة للإفراز الطبيعي للإنسولين.

يستعمل - في هذه الطريقة - مماثل للإنسولين سريع الفعل يحقن تحت الجلد بأسلوب قاعدي مستمر على مدار ٢٤ ساعة مع إعطاء دفعات قبل الوجبات.

يعطى ٥٠٪ من الجرعة الكلية جرعة قاعدية، أما الباقي



الشكل (٧)

فيعطى قبل الوجبات بالطريقة المذكورة أعلاه.

تدبير داء السكري في أثناء الحمل:

تُصادف في الممارسة حالة حمل في مريضة سكرية (داء سكري مشخص مسبقاً) أو سكري حملي (داء سكري شخص في أثناء الحمل).

وقد أظهرت الدراسات أن الرعاية الطبية التي تسبق حدوث الحمل قد أنقصت من خطر التشوهات الولادية. إلا أن أقل من ٥٠٪ من النساء يتلقين مثل هذه الرعاية.

ينبغي أن يكون الحمل في مريضات السكري بعد تخطيط مسبَق. وينبغي أن يتم حين تكون مستويات سكر الدم والخضاب الغلوكوزي قريبة من المستويات الطبيعية.

ذُكرت سابقاً معايير تشخيص داء السكري الحملي وسبل تقصيه ومستويات سكر الدم والخضاب الغلوكوزي المستهدفة في أثناء الحمل. ينبغي أن تكون مستويات سكر الدم والخضاب الغلوكوزي - في المصابات بالسكري نمط ١ و٢- أقرب ما تكون إلى المستوى الطبيعي في فترة ما قبل الحمل. كما ينبغي أن يقيَم اعتلال الشبكية في المصابات بداء السكري نمط ١ أو ٢ قبل الحمل وفي الثلث الأول وعند الضرورة في الثلثين الأخيرين وفي السنة الأولى بعد الولادة؛ ذلك لأن تطور اعتلال الشبكية إذا ما كان داء السكري غير مضبوط خلال الحمل قد يحدث في غضون سنة بعد الولادة. جدير بالذكر أن الحمل لا يفاقم اعتلال الشبكية خفيف الشدة الموجود مسبَقا؛ إذا ما كان سكر الدم مضبوطاً. ولكن يمكن أن يتفاقم اعتلال الشبكية؛ إذا ما كان موجوداً، وحين وجود عوامل خطر أخرى كفرط ضغط الدم الموجود مسبَقاً أو المحرض بالحمل أو حدوث ما قبل الارتعاج pre- eclampsia.

يحدث ارتفاع ضغط الدم في نحو ٤٠٪ من الحوامل المصابات بداء السكري نمط ١ أو ٢. يحدث ما قبل الارتعاج عادةً، في المصابات بالنمط ١ في حين يحدث ارتفاع ضغط الدم المزمن في المصابات بالنمط ٢.

ينبغي تقصي وجود اعتلال كلية سكري في المصابات بالنمط ١ و٢ قبل الحمل وكل ثلاثة أشهر في أثناء الحمل. يترافق وجود بيلة ألبومين دقيقة أو اعتلال كلية صريح مع زيادة خطر المضاعفات في الأم والجنين، كما يفاقم الحمل المرض القلبي الوعائي الموجود مسبَقاً في المصابات بالسكري.

ينبغي عدم استخدام مثبطات الخميرة المحولة للأنجيوتنسين ومحصرات مستقبلات الأنجيوتنسين في معالجة فرط ضغط الدم في الحوامل، كما لا تعطى الستاتينات في أثناء الحمل.

أما المصابات بداء السكري نمط ٢ اللواتي يخططن للحمل، أو أصبحن حوامل؛ فإنه ينبغي إيقاف خافضات سكر الدم الفموية والتحول للعلاج بالإنسولين، ويفضل أن يتم ذلك قبل الحمل ما عدا حالة المبيض متعدد الكيسات؛ إذ يمكن للميتفورمين أن يستعمل بأمان لتحريض الإباضة.

أما المصابات بالسكري الحملي؛ فينبغي البدء بمعالجتهن بالإنسولين إذا لم يتم ضبط سكر الدم بالحمية وحدها في غضون أسبوعين.

ينبغي أن تكون المعالجة بالإنسولين معتمدة على نمط المرض وشدة الاضطراب الاستقلابي وأن تعدل دورياً في أثناء الحمل. ويفضل في أثناء الحمل استخدام نظام المعالجة المكثفة بالإنسولين ولاسيما بالنسبة إلى المصابات بالداء السكري نمط ١.

ليس هناك معطيات كافية تبيح استعمال مماثلات الإنسولين مديدة التأثير في أثناء الحمل.

يجب أن تشجع جميع النساء على الإرضاع الوالدي؛ لأن ذلك قد ينقص من حدوث البدانة عند الأولاد.

ولما كانت المصابات بالسكري نمط ١ أكثر تعرضاً لحدوث أمراض الدرق منيعة الذات؛ ينبغي تقصي التهاب الدرق ما بعد الولادة بعد ٦ أسابيع منها.

كما ينبغي متابعة مريضات السكري الحملي بعد الولادة؛ لأن السكري الحملي قد يتراجع أو يتطور إلى اضطراب تحمل سكر أو داء سكري نمط ٢ صريح. ويعدّ ارتفاع سكر الدم الصيامي في أثناء الحمل منبئاً قوياً لحدوث داء السكري ما بعد الولادة.

مضاعفات الداء السكري

محمد حسن حتاحت

أولاً- مضاعفات الداء السكري الحادة:

١- الحماض السكري الكيتوني (الخلوني):

يعدّ الحماض السكري الكيتوني من المضاعفات المميزة للنمط الأول من السكري. ويشاهد في الظروف التالية:

- سكري غير مشخص سابقاً.
- إيقاف العلاج بالإنسولين.
- الكرب الناجم عن مرض عارض.

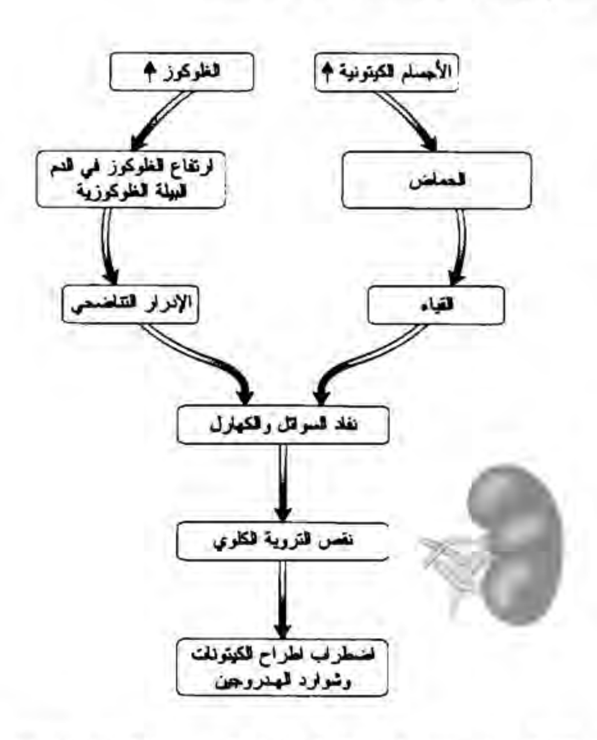
الوقاية ممكنة من معظم الحالات التي تصل المستشفى لو أن تشخيص السكري عُرف مبكراً، ووجد التواصل بين الطبيب والمريض، لتزويده بثقافة صحية سكرية جيدة. ولتجنب الأخطاء التي تسبب هذه الحالة كأن يقوم المريض بخفض مقدار الإنسولين أو إيقافه؛ لأنه يشعر بأنه لا يستطيع الطعام بسبب غثيان أو قيء. إذ يشكل هذا السبب وحده ٢٥٪ من مجموع الحالات التي يتم قبولها في المستشفى. فالإنسولين قد يجب تعديل جرعته بزيادتها أو إنقاصها، ولكن يجب ألا يوقف أبداً.

الإمراض: الحماض الكيتوني حالة من التقويض catabolism غير المسيطر عليه يرافقها عوز إنسولين. وعوز الإنسولين شرط ضروري لحدوث هذه الحالة، وذلك لأن ارتفاعاً طفيفاً في تركيز الإنسولين يكفي لتثبيط إنتاج الكيتون في الكبد، والمرضى الذين يكون السكر لديهم مستقراً لا يصابون بحماض خلوني حين إيقاف الإنسولين.

تتدخل عوامل أخرى في إمراضية الحماض مثل زيادة إفراز هرمونات المعاوضة العكسية counter- regulatory، وفقدان السوائل من الجسم. إن ترافق عوز الإنسولين وزيادة الهرمونات المعاكسة لعمله يؤدي إلى النتائج الموضحة في (الشكل١). ففي غياب الإنسولين يتسارع إنتاج الغلوكوز في الكبد، وينقص قبطه في النسج المحيطية مثل العضلات، ويسبب ارتفاع تركيز الغلوكوز في الدم إدراراً تناضحياً، وفقدان السوائل والشوارد والتجفاف. ويؤدي ذلك إلى ارتفاع أسمولية البلازما وانخفاض التروية الكلوية. ويحدث في الوقت نفسه تحلل شحوم سريع يؤدي إلى رفع تراكيز الحموض الدسمة الحرة الجائلة في الدم. تتحول الحموض الحرة إلى أسيل كوانزيم acyl-CoA في الكبد، ويتحول هذا المركّب إلى أجسام كيتونية في المتقدرات (الشكل٢).

يؤدي تراكم الأجسام الكيتونية إلى حدوث حماض استقلابي. ويؤدي القياء إلى مزيد من ضياع السوائل والشوارد. وزيادة الأجسام الكيتونية تؤدي إلى زيادة طرحها في البول، كما تطرح في هواء الزفير مؤدية إلى ظهور الرائحة المميزة للكيتون في النفس. وتؤدي المعاوضة التنفسية للحماض إلى فرط التهوية، التي تدعى عادةً "التعطش للهواء". يسبب التجفاف التدريجي خللاً في طرح شوارد الهدروجين والكيتون، يؤدي إلى زيادة الحماض. وعندما ينقص pH دون 7 فإن الإنزيمات المعتمدة بعملها على pH في العديد من الخلايا تقل فاعليتها. ويؤدي الحماض الكيتوني الشديد غير المعالج إلى الوفاة حتماً.

المظاهر السريرية: المظاهر السريرية للحماض الكيتوني هي مظاهر السكري غير المضبوط والحماض معاً، وتتضمن الخبل وفرط التهوية (تنفس كوسمول)، والغثيان والقياء وأحياناً الألم البطني. وقد يكون الألم البطني شديداً لدرجة توحي بوجود حالة بطن جراحية حادة.

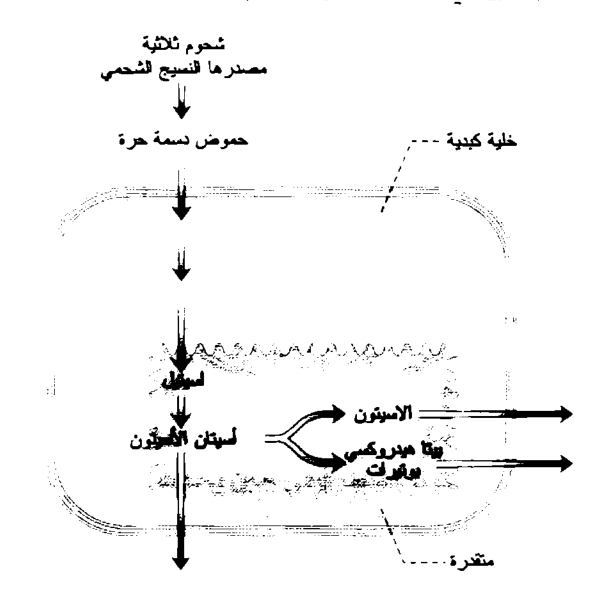


الشكل (١) يحصل التجفاف في أثناء الحماض الكيتوني نتيجة لأمرين يحدثان معاً.

يسبب ارتفاع الغلوكوز إدراراً تناضحياً، وتؤدي زيادة الكيتون إلى حماض وقياء. ثم يحدث بعد ذلك نقص تروية كلوي، وتستقر حلقة مفرغة: لأن الكلى تصبح عاجزة عن تعويض حالة الحماض.

يكون بعض المرضى واعين في بداية الحالة، ويحدث التخليط الذهني والذهول في الحالات الأكثر تطوراً. يدخل حتى ٥٪ من المرضى في حالة غيبوبة. التجفاف واضح. وكرة العين طرية حين الضغط عليها في الحالات الشديدة. يصبح فرط التهوية أقل وضوحاً في حالات الحماض الشديدة بسبب تثبيط مركز التنفس. ويساعد وجود رائحة الكيتون في النفس على وضع التشخيص عند الذين يميزون هذه الرائحة. الجلد جاف، ودرجة حرارة الجسم دون الطبيعية حتى بوجود خمج مرافق: ففي مثل هذه الحالات ترتفع الحرارة لاحقاً.

التشخيص: يتأكد التشخيص بوجود ارتفاع غلوكوز الدم إضافة إلى الأجسام الكيتونية في الدم أو البول والحماض. يجب ألا يُضاع الوقت أبداً، وأن يبدأ العلاج بأسرع وقت منذ أن أخذت أول عينة دم حين وصول المريض. يقاس الغلوكوز بجهاز قياس السكر السريع وترسل عينة الدم للمخبر للتأكيد. ويمكن كذلك قياس الكيتون في الدم بالغميسات dipstick بعد تثفيل عينة الدم واستخدام البلازما. وتسحب عينة دم شرياني لتحليل غازات الدم.



(الشكل ٢)

تشكل الكيتون. عندما ينقص الإنسولين يتسارع تحلل الشحوم، وتشكل الحموض الدسمة الحرة التي تلتقطها الخلايا الكبدية المادة التي تتحول إلى خلون (أسيتوأسيتات وبيتا هيدروكسي بوتيرات) ضمن المتقدرات الخلوية. تعبر هذه الخلونات إلى الدم، وتُحدث الحماض.

التدابير العلاجية: يجب القيام بها في مكان مزود بكل ما يلزم لتطبيقها (عناية مشددة).

أ- تعويض فقدان السوائل: باستخدام محلول ملحي تركيزه ٠,٩٪ ويقدر وسطي فقد الماء بخمسة لترات ماء إلى سبعة، والصوديوم ٥٠٠ ميلي مول.

ب- تعويض الشوارد المفقودة: يجب قياس تركيز البوتاسيوم بانتظام. يفقد المرضى ما يقارب ٣٥٠ ميلي مول بوتاسيوم، ورغم أن تركيز البوتاسيوم الأولي قد لا يكون منخفضاً؛ ولكن العلاج بالإنسولين يؤدي إلى قبط البوتاسيوم من قبل الخلايا، وبالتالي حدوث نقص لاحق في تركيز البوتاسيوم. ولذلك يُبدأ بتعويض البوتاسيوم منذ البدء باستخدام الإنسولين.

ج- تصحيح اضطراب باهاء الدم: يستطيع الإنسان سليم الكليتين أن يُعاوض الحماض الاستقلابي بسرعة منذ تعويض السوائل المفقودة، ونادراً ما يجب استخدام البيكربونات التي تستعمل فقط إذا انخفض pH دون ٧ (H^- > ١٠٠ نانومول/لتر)، وأفضل طرق استخدامها تسريبها وريدياً بشكل محلول معادل التركيز (١,٢٦٪).

د- تعويض الإنسولين: يعتمد العلاج الحديث جرعات إنسولين وريدي معتدلة نسبياً، وهي تثبط إنتاج الغلوكوز الكبدي أكثر من زيادتها قبط الغلوكوز المحيطي، ولذلك فإنها تؤدي إلى نقص الغلوكوز على نحو أقل من الجرعات العالية. يعطى الإنسولين العادي قصير المفعول تسريباً وريدياً في الأماكن التي تتوافر فيها وسائل المتابعة المناسبة لمستوى الغلوكوز، أو على شكل حقن عضلية كل ساعة. ولا يستخدم الإنسولين تحت الجلد: لأن جريان الدم تحت الجلد يكون ضعيفاً في المريض المصدوم.

هـ- قياس غلوكوز البلازما المتكرر: يجب قياس الغلوكوز كل ساعة في بداية العلاج.

و- تعويض العجز في وارد السعرات: عندما ينخفض الغلوكوز إلى قيم قريبة من ٢١٥ملغ/دل (١٢ميلي مول/لتر) تستبدل المحاليل الملحية بمحلول سكري ٥٪ حاوٍ ٢٠ ميلي مول/لتر من كلور البوتاسيوم. ويُعدل تسريب الإنسولين الوريدي بحسب قيم الغلوكوز.

ز- البحث عن السبب المؤدي إلى حدوث الحماض وعلاجه: قد يُظهر الفحص السريري مصدراً للخمج (خراجة قرب الشرج مثلاً). ويوجد أمران مضللان متعلقان بالخمج: غياب ارتفاع الحرارة مع وجود خمج، وارتفاع الكريات البيض عديدة النوى من دون وجود خمج. يجب إجراء صورة صدر، وزروع دم وبول، وتخطيط قلب كهربائي (لنفي حدوث احتشاء قلب). وحين الشك بوجود خمج تستخدم الصادات واسعة الطيف

منذ أخذ العينات للزروع الجرثومية المناسبة.

المشاكل المصادفة في أثناء العلاج:

أ- هبوط الضغط الشرياني: قد يؤدي هبوط الضغط إلى حدوث تعطل وظائف الكلى. وعندها يمكن استخدام السوائل المعيضة للبلازما (أو نقل الدم الكامل) إذا انخفض الضغط الشرياني الانقباضي دون ٨٠ ملم زئبق. ويفيد في مثل هذه الحالات إدخال قثطرة وريدية مركزية للتمكن من قياس الضغط الوريدي المركزي. يمكن إدخال قثطرة بولية للمثانة إذا لم يخرج البول حتى بعد ساعتين من بداية العلاج، وأما القثطرة البولية المتوالية فغير ضرورية.

ب- الغيبوبة: تطبق القواعد العامة المتبعة مع المريض الغائب عن الوعي. ومن الضروري إدخال أنبوب أنفي معدي للوقاية من ذات الرئة الاستنشاقية، وذلك لأن ركودة السوائل في المعدة أمر شائع، ويمكن أن تسبب ذات الرئة قياء المريض غير الواعي.

ج- الوذمة الدماغية: مضاعفة نادرة؛ ولكنها خطرة جداً، وتحدث عادة في الأطفال والشباب، وسببها المبالغة في تعويض السوائل، أو استخدام السوائل عالية التركيز مثل محلول البيكربونات ٨,٤٪. إن نسبة الوفيات عالية حين حدوث الوذمة الدماغية.

د- انخفاض الحرارة: قد تهبط الحرارة هبوطاً شديداً، فقد تصل حرارة الجسم المركزية إلى ما دون ٣٣°، وربما لا تشخص إذا لم يستخدم مقياس حرارة يقيس الدرجات المنخفضة في القناة الشرجية.

مضاعفات العلاج: تشمل هذه المضاعفات هبوط السكر، وانخفاض البوتاسيوم لانطراحه مع البول بسبب الإدرار التناضحي. وقد يسبب تعويض السوائل الزائد على اللزوم حدوث وذمة رئة لدى المرضى الصغار أو المتقدمين في السن.

قد يحدث حماض زائد الكلور في أثناء العلاج؛ لأن المرضى يفقدون كمية كبيرةً من الشوارد سالبة الشحنة. والتي يتم تعويضها بالكلور. تقوم الكلية عادة بتصحيح هذا الأمر تلقائياً في أيام قليلة.

العلاج اللاحق: يُستمر بإعطاء المحلول السكري والإنسولين الوريدي حتى يبدأ المريض بالطعام دون قيء، وعندها يمكن إيقاف تسريب الإنسولين الوريديّ، وتعطى كمياتٌ معادلة من الإنسولين القصير المفعول تحت الجلد قبل الوجبات الثلاث وجرعة إنسولين متوسط مدة المفعول في الليل.

إنّ أنظمة تعويض الإنسولين بحسب قيم الغلوكوز (المقياس المنزلق) غير ضرورية، وربّما تُؤخّر العودة إلى قيم غلوكوزٍ مستقرة. ويبقى علاج الحماض السكري الكيتوني ناقصاً من دون تقصي أسباب حدوثه بدقة، وإعطاء النصائح والإرشادات لمنع تكراره.

٢- حالة فرط التناضح السكري:

هذه الحالة التي يحدث فيها ارتفاع سكر الدم ارتفاعاً شديداً من دون ارتفاع كيتون ذي بالٍ هي الحالة الإسعافية الاستقلابية المميزة للسكري من النمط الثاني غير المضبوط. وتتظاهر لدى المرضى متوسطي العمر أو متقدمي العمر الذين لم يشخص الداء السكري عندهم من قبل. والعوامل المسببة لها هي تناول كميات كبيرةٍ من السوائل المحتوية على السكر، واستخدام أدوية مثل مدرات الثيازايد والستيروئيدات القشرية، والأمراض الطارئة. تمثل حالتا فرط التناضح السكري والحماض الكيتوني السكري نهايتي طيف أكثر من كونهما حالتين مرضيتين مختلفتين. وتفسر الفروق الكيميائية الحيوية كالتالي:

أ- العمر: يمكن أن يعود التجفاف الشديد - المميز لحالة فرط التناضح السكري - إلى السن. فالمسنّون لا يشعرون بالعطش على نحو حادّ، وهم أكثر تعرضاً للتجفاف؛ إضافة إلى أن القصور الكلوي المعتدل الذي يرافق التقدم في العمر يؤدي إلى زيادة فقد السوائل والشوارد في البول.

ب- درجة عوز الإنسولين: عوز الإنسولين أقلّ حدةً في فرط التناضح السكري، فالإنسولين الداخلي المنشأ يكون كافياً لتثبيط إنتاج الكيتون الكبدي، في حين لا يكون كافياً لمنع إنتاج الغلوكوز الكبدي.

إنّ الحدود الطبيعية للأسمولية هي ٢٨٥-٣٠٠ ميلي أسمول/كغ. ويمكن قياسها مباشرة، أو يمكن حسابها تقريباً بحسب المعادلة التالية:

الأسمولية = ٢ (K+Na) + تركيز الغلوكوز + البولة.

فمثلاً في حالة الحماض الكيتوني الشديد المذكور أعلاه:

الأسمولية= ٢ (١٤٠ + ٥) +٣٠ + ٨= ٣٢٨ ميلي أسمول/كغ.

أما في حالة فرط التناضح المذكور أعلاه:

الأسمولية= ٢ (١٥٥ + ٥) + ٥٠ + ١٥= ٣٨٥ ميلي أسمول/كغ.

الفجوة الشاردية الطبيعية هي عادةً أقل من ١٧. ويمكن قياسها بحسب المعادلة التالية:

$$(Na + K) - (Cl + HCO_3)$$

ففي مثال الحماض الكيتوني تساوي الفجوة الشاردية ٤٠، في حين تساوي في حالة فرط التناضح ٢٥. قد يحدث

خطة مقترحة فيما يتعلق بتشخيص الحماض السكري الكيتوني وعلاجه
التشخيص: • ارتفاع سكر الدم: قس غلوكوز الدم. • وجود الكيتون في الدم: قس الكيتون في البلازما بوساطة شرائط كيتوستكس، وخذ عينة دم من الإصبع لقياس البيتاهيدروكسي بوتيرات. • الحماض: قس pH وغازات الدم الشرياني. **الاستقصاءات:** • سكر الدم. • اليوريا وكهارل الدم. • تعداد عام لكريات الدم وصيغة. • غازات الدم الشرياني. • زروع دم وبول. • صورة صدر. • تخطيط قلب كهربائي. • إنزيمات القلب. **المرحلة الأولى من العلاج:** • القبول في وحدة عناية مركزة. • الإنسولين: إنسولين قصير المفعول على شكل تسريب وريدي ٦ وحدات/الساعة أو ٢٠ وحدة بالعضل مباشرة ثم ٦ وحدات بالعضل كل ساعة. • تعويض السوائل: محلول ملحي (كلور الصوديوم) بتركيز ٠,٩٪ مع ٢٠ ميلي مول كلور البوتاسيوم باللتر. عادة يعطى لترٌ واحدٌ خلال نصف ساعة، ثم لترٌ واحدٌ بالساعة، ثم لترٌ كل ساعتين، ثم لترٌ كل ٤ ساعات، ثم لترٌ كل ٦ ساعات. • يعدل تركيز كلور البوتاسيوم في المحلول الوريدي بحسب نتائج قياس البوتاسيوم كل ساعتين. • إذا كان الضغط الشرياني الانقباضي دون ٨٠ ملم زئبق، يجب إعطاء معيضات البلازما الوريدية. إذا كان pH أقل من ٧ يعطى ٥٠٠ مل من محلول بيكربونات الصوديوم ١,٢٦٪ مع ١٠ ميلي مول كلور البوتاسيوم. ويمكن إعادة إعطاء هذا المحلول حتى يصل pH إلى ٧. **المرحلة الثانية من العلاج:** حين يهبط سكر الدم إلى ١٨٠-٢٢٠ ملغ/دل (١٠-١٢ ميلي مول/لتر) تغير السوائل الوريدية إلى لتر من المحلول السكري ٥٪ مع ٢٠ ميلي مول كلور البوتاسيوم كل ٦ ساعات. ويتابع بإعطاء الإنسولين الوريدي، وتعدل الجرعة بحسب قياس سكر الدم الذي يجرى كل ساعة (مثال: ٣ وحدات/الساعة عندما يكون الغلوكوز ١٥ ميلي مول/الساعة و٢ وحدة/الساعة عندما يكون الغلوكوز ١٠ ميلي مول/الساعة). **المرحلة الثالثة من العلاج:** حين تستقر حالة المريض، ويصبح قادراً على تناول الطعام والشراب يمكن البدء باستخدام الإنسولين القصير المفعول كل ٦ ساعات (اعتماداً على استهلاك الإنسولين خلال اليوم السابق، وحاجة المريض المعتادة من الإنسولين). إجراءات خاصة: • استخدام صادات واسعة الطيف حين الشك بوجود خمج. • استخدام قثطرة بولية إذا لم يبُل المريض بعد مرور ساعتين على العلاج. • إدخال أنبوب أنفي معدي إذا كان المريض غير واعٍ. • وضع قثطرة وريدية مركزية، مع مراقبة الضغط الوريدي المركزي إذا كان المريض مصدوماً، أو إذا كانت لديه مشكلة قلبية أو كلوية سابقة. • إعطاء الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي تحت الجلد وقاية من الخثار. **العلاج اللاحق:** • راقب سكر الدم كل ساعة لمدة ٨ ساعات. • قياس شوارد الدم كل ساعتين لمدة ٨ ساعات. • عدل تعويض البوتاسيوم بحسب نتائج التحليل. **ملاحظة:** إن نظام تعويض السوائل المذكور آنفاً هو عبارةٌ عن دليل للمرضى المصابين بحماض كيتوني شديد، وإن استخدام السوائل الزائد قد يسبب حدوث وذمة رئة أو وذمة دماغ، كما أن عدم استخدام كمية كافية من السوائل قد يسبب حدوث قصور كلوي. ولذلك فإن تعويض السوائل يجب أن يحدد بحسب حالة كل مريض، وأن يُراقب بحذرٍ طوال مدة العلاج.
الجدول (١)

أمثلة على القيم في الدم	الحماض الكيتوني الشديد	أمثلة على القيم في الدم
Na (mmol /l)	١٤٠	١٥٥
K (mmol /l)	٥	٥
CL (mmol /l)	١٠٠	١١٠
HCO_3 (mmol /l)	٥	٢٥
Urea (mmol /l)	٨	١٥
Glucose (mmol /l)	٣٠	٥٠
الباهاء الشرياني pH	٧٠	٧،٣٥

الجدول (٢) اضطراب الشوارد في الحماض الكيتوني وفرط التناضح السكري

حماضٌ زائد الكلور في أثناء التدبير. ويظهر هذا على شكل ارتفاع في تركيز الكلور، وبقاء البيكربونات منخفضة على الرغم من عودة الفجوة الشاردية إلى القيمة الطبيعية.

المظاهر السريرية: المظاهر السريرية المميزة لهذه الحالة حين وصول المريض هي التجفاف والذهول وربَما غياب الوعي. واضطراب الوعي مرتبط مباشرةً بدرجة فرط التناضح. وقد ترى دلائل على وجود مرضٍ مُسببٍ للحالة مثل ذات الرئة أو التهاب الكلية والحويضة، وقد يؤهّب فرط التناضح لحدوث نشبة دماغية stroke أو احتشاء عضلة قلبية أو نقص تروية في الأطراف السفلية.

الاستقصاءات والعلاج: الاستقصاءات والعلاج هي تقريباً نفسها المتّبعة لعلاج الحماض الكيتوني مع بعض الاستثناءات. تكون الأسمولية عادةً مرتفعة جداً. ويمكن قياسها مباشرةً أو حسابها بالمعادلة: 2(Na+ K) + glucose + urea، وذلك بأن تكون وحدات التركيز لكل العناصر بالميلي مول/لتر. ويستجيب العديد من المرضى للعلاج بالإنسولين، وقد ينخفض الغلوكوز بسرعة كبيرة حين البدء بالإنسولين. وقد يسبب تغير الأسمولية السريع ضرراً للدماغ. ومن المفيد البدء بتسريب الإنسولين الوريدي بمعدل ٣ وحدات بالساعة خلال الساعتين أو الساعات الثلاث الأولى، وزيادته لست وحداتٍ بالساعة بعد ذلك إذا كان هبوط الغلوكوز بطيئاً. والمحاليل الوريدية المستخدمة للإماهة هي المحلول الملحيّ ٠,٩٪. ويجب عدم استخدام نصف الملحي ٠,٤٥٪ لأنّ تمديد الدم بسرعة يمكن أن يسبب أذيةً للدماغ أكبر مما يسبب تعرضه لارتفاع الصوديوم لبضع ساعات.

الإنذار: تصل نسبة الوفيات إلى ٢٠-٣٠٪ من الحالات، والسبب الرئيس هو تقدم عمر المرضى و شيوع وجود مرضٍ مرافقٍ أدى إلى حدوث حالة فرط التناضح السكري. وبعكس الحماض الكيتوني فإنّ فرط التناضح ليس استطباباً مطلقاً لاستخدام الإنسولين لاحقاً، ويمكن للناجين من هذه الحالة أن يُعالجوا بالحمية وخافضات السكر الفموية.

٣- الحماض اللبني:

يحدث الحماض اللبني في المرضى المعالجين بمركّبات البيغوانيد. ونسبة حدوثه في المرضى الذين يعالجون بالميتفورمين منخفضة جداً شريطة عدم تجاوز الجرعة العلاجية المسموح بها، وإيقاف الدواء في المرضى المصابين بقصور كبدي أو كلوي متقدم. يصاب المرضى بحماضٍ استقلابي شديدٍ مع وجود فجوةٍ شاردية كبيرة (الطبيعي أقل من ١٧ ميلي مول/لتر)، ولا يرتفع سكر الدم أو الخلون ارتفاعاً شديداً. تعالج الحالة بالإماهة وتسريب محلول البيكربونات المكافئ ١,٢٦٪. تتجاوز الوفيات في الحماض اللبني ٥٠٪. يعدّ علاج الحماض اللبني بالديال أسرع طرق العلاج وأنجعها.

ثانياً- مضاعفات الداء السكري المزمنة:

ما زال معدل العمر منخفضاً للمرضى الذين يعالجون بالإنسولين. والسبب الرئيس للوفيات عند المرضى المعالجين هو المشاكل القلبية الوعائية ٧٠٪، ثم القصور الكلوي ١٠٪ ثم الأخماج ٦٪. ولا شك أنّ لمدة ارتفاع الغلوكوز في الدم وشدته شأناً مهماً في حدوث اعتلال الكلية واعتلال الشبكية السكريين. وأظهرت دراسة DCCT انخفاضاً مقداره ٦٠٪ في حدوث هذه المضاعفات خلال ٩ سنوات حينما كان الخضاب الغلوكوزي HbA1C بحدود ٧٪ في مرضى النمط الأول من السكري.

الآلية الإمراضية: الآليات المؤدية إلى الأذية غير محددة بدقة. والأمور التالية هي عقابيل لارتفاع الغلوكوز، وقد يكون لها شأن في الآلية الإمراضية لمضاعفات السكري.

١- يؤدي اتحاد الغليوكوزيل glycosyl مع طيفٍ واسعٍ من البروتينات، - مثل خضاب الدم والغراء والكولسترول منخفض الكثافة LDL والتيوبيولين tubulin في الأعصاب المحيطية -. إلى تراكم النواتج النهائية للمركّبات المتحدة بالغليوكوزيل على نحوٍ زائدٍ، مما يسبب أذيّة وحالة التهابية عن طريق تحريض العوامل المؤهبة للالتهاب مثل: السيتوكينات، والمتممة.

٢- يسبب استقلاب الغلوكوز بوجود زيادةٍ في إنزيم الألدوز ريدكتاز الخلوي تراكم السوربيتول والفركتوز. ويسبب هذا زيادةً في نفوذية الأوعية وتكاثر الخلايا، وتغيّر تركيب الشعريات الدموية بتحريض كلٍّ من بروتين كيناز C والعامل المحرض للأورام بيتا TGF-ß.

٣- يسبّب اضطراب جريان الدم في الأوعية الدقيقة نقصاً في تزويد الأنسجة بالمغذيات والأكسجين. وقد يحدث انسدادٌ في الأوعية الدقيقة بسبب مقبضات الأوعية مثل: الإندوثيلين: وبالتالي زيادة الخثار وحدوث أذيةٍ للبطانة الوعائية.

٤- عوامل أخرى كتشكل جذور الأكسجين الفعّالة، وتحريض عوامل النمو TGF-ß وعامل النمو البطاني الوعائي VEGF. إنّ عوامل النّمو هذه تفرزها الأنسجة ناقصة التروية، وتؤدي إلى تكاثر خلايا البطانة الوعائية.

٥- تغيراتٌ في ديناميةِ جريان الدم. مثال ما يحصل في الكلية.

يُعتقد أنّ كلّ الآليات المذكورة آنفاً تنبع من آليةٍ وحيدةٍ ذات علاقةٍ بارتفاع الغلوكوز تؤدي إلى زيادة إنتاج جزيء أكسجين فعّالٍ في المتقدرات.

١- مضاعفات الأوعية الكبيرة:

يعدّ السكري واحداً من عوامل الإصابة بالعصيدة الشريانية. ويختلف هذا الأمر باختلاف طبيعة المجموعة البشرية المدروسة. فمثلاً إن نسبة إصابة السكريين اليابانيين بالعصيدة الشريانية أقلّ بكثير من إصابة السكريين الأوربيين، ولكن تبقى نسبة إصابتهم بالعصيدة أعلى من مواطنيهم غير السكّريين. ويزيد خطر الإصابة بالعصيدة الشريانية مقارنة بغير السكريين كلما هُبط في الجسم من الأعلى إلى الأسفل:

- فالسكتات تزيد مرتين.
- ويزيد احتشاء العضلة القلبية ٣-٥ مرات، وتفقد النساء بعد سنّ الضهى الحماية التي كانت لديهن من مرض الشريان الإكليلي.
- أما بتر القدم بسبب المُوات فيزيد ٥٠ مرّةً عنه في غير السكريين.

أظهرت الدراسة البريطانية للسكري من النمط الثاني UKPDS، وDCCT في مرضى النمط الأوّل أنّ لعلاج السكري المكثف أثراً طفيفاً في الوقاية من المضاعفات القلبية الوعائية في النمطين الأول والثاني.

وحين تترافق عوامل الخطر القلبية الوعائية بعضها مع بعض يتضاعف احتمال الإصابة بأمراض القلب الوعائية إلى حد كبير. ولذلك فإنه من الضروري جداً الاهتمام بعلاج كلّ عوامل الخطر القلبية الوعائية عند السكريين، وألا يركز فقط على ضبط السكري.

- ارتفاع الضغط الشرياني: أظهرت دراسة UKPDS أن العلاج المكثف لارتفاع الضغط الشرياني يسبب انخفاضاً ملموساً في حدوث كلٍّ من المضاعفات الوعائية الدقيقة والكبيرة. وبينت هذه الدراسة أنّ ثلث المرضى يحتاجون إلى استخدام ثلاثة أدوية أو أكثر، وأن ثلثاً آخر يحتاج إلى دوائين أو أكثر للوصول إلى الضغط الشريانيّ المطلوب.
- التدخين: عامل الخطر القابل للاستبعاد، ولذلك يجب عدم التنازل عن مساعدة السكريين على إيقاف التدخين.
- اضطراب شحميات الدم: تشير الدراسات السريرية إلى عدم وجود رقم محدد آمن للكولسترول يجب الوصول إليه. ويبدو أنّ أقل رقم يمكن الوصول إليه هو الأفضل، ويعني هذا في الممارسة العملية أنّ معظم مرضى النمط الثاني يجب أن يعالجوا بمركّبات الستاتين.
- الأسبرين منخفض الجرعة يخفض الخطر القلبي الوعائي، ولكن استخدامه يرافقه زيادة الإمراضية والوفيات الناجمة عن النزف. والفائدة المرجوة من استخدامه تغلب خطر النزف حين يكون احتمال الإصابة بمرض قلبيّ وعائيّ أكبر من ٣٠٪ خلال ١٠ سنوات.
- حاصرات الإنزيم ACE antagonist وحاصرات مستقبل الأنجيوتنسين ٢. إنّ علاج السكريين الذين لديهم على الأقل عامل خطرٍ قلبي وعائي إضافي بحاصر إنزيم يخفض الإصابة باحتشاءٍ أو نشبةٍ أو اعتلال كلى أو وفاة من منشأ قلبي يقدر بـ ٢٥-٣٥٪. تفضل مثبطات مستقبل الأنجيوتنسين ٢ علاجاً أولياً أحياناً، وتستخدم كذلك في المرضى الذين لا يتحملون حاصرات الإنزيم.

٢- مضاعفات الأوعية الدقيقة:

تعدّ مضاعفات الأوعية الدقيقة نوعية بالنسبة إلى السكري: مقارنة بالأمراض القلبية الوعائية الشائعة جداً

في الغرب. فالأوعية الدقيقة تصاب في كلّ أنحاء الجسم، ولكن لتطور المرض الوعائي خطورةٌ خاصةٌ في ثلاثة أماكن:

- الشبكية.
- الكُبيبات الكلوية.
- أغمدة الأعصاب.

تميل اعتلالات الشبكية والكلية والأعصاب إلى الظهور بعد ١٠-٢٠ سنة من تشخيص المرض في المرضى صغار السّن. وهي تظهر بوقتٍ أبكر في الأكبر سناً؛ وذلك لأنهم ربما كانوا سكريين لأشهرٍ أو سنواتٍ دون أن يشخصوا. وللعوامل الوراثية شأن في قابلية حدوث مرض الأوعية الدقيقة. فأبناء المرضى السكريين المصابين باعتلال الكلى والشبكية يزيد احتمال إصابتهم بهذه المضاعفات نفسها بنسبة ٣-٥ مرات في كلا النمطين الأول والثاني.

توجد كذلك فروقٌ بين العروق البشرية من حيث الإصابة باعتلال الكلية. ففي الولايات المتحدة تشاهد أعلى نسب الإصابة باعتلال الكلى عند هنود البيما، ثم يليهم الأمريكيون من أصولٍ إسبانية ثم من أصول إفريقية، يليهم الأمريكيون البيض.

أ- داء العين السكري:

تحدث الاضطرابات العينية في ثلث المرضى صغار السّن المصابين بالسكري. وفي بريطانيا يصاب ٥٪ من هؤلاء بالعمى بعد مرور ثلاثين عاماً على السكري في السابق. ومازال السكريّ السبب الأكثر شيوعاً للعمى دون سن ٦٥ عاماً رغم انتشار استخدام التخثير الضوئيّ بأشعة الليزر، والسيطرة على ارتفاع الضغط الشرياني.

يؤثر السكريّ في العين بعدة طرق:

- اعتلال الشّبكية بوجود أذياتٍ تصيب الشبكية والقزحية.
- الساد الذي يشاهد عند السكريين مبكراً مقارنة بغير السكريين. كما أن تأرجح قيم الغلوكوز قد يسبب تغيراً في الخطأ الانكساري نتيجة للتغيرات التناضحية التي تحصل في عدسة العين. فبامتصاص الماء إلى داخل العدسة يزيد مدّ البصر. وأكثر ما يحدث هذا الاضطراب في مرضى النمط الأول حديثي السّن، ويسبب صعوبة في القراءة، تزول هذه الصعوبة غالباً بضبط السكر. على كلّ حال تسبب تراكيز الغلوكوز المرتفعة التي يصاحبها غالباً شيءٌ من الخُلال ketosis (تراكم الخلون) حدوث سادٍ حادّ (الساد المشابه لبلورات الثلج) يتشكل بسرعة، ولا يتراجع.
- شلل العضلات المحركة للعين الخارجية.
- أكثر الأعصاب تأثراً هما العصبان الثالث والسادس.

ولا يترافق شلل العصب الثالث والألم، وتتراجع هذه الحالات تلقائياً في ٣-٦ أشهر.

التطور الطبيعي للمضاعفات العينية:

(١)- الساد: يحدث الساد في سنّ أبكر لدى السكريين مقارنة بغير السكريين.

(٢)- اعتلال الشبكية السكري: يزيد اعتلال الشبكية (الشكل٣) بمرور الزمن في السكري، ففي السنوات العشر الأولى يصاب ٢٠٪ من السكريين بتغيرات شبكية، وتزيد النسبة إلى ٨٠٪ بعد عشرين سنة.

- **اعتلال الشبكية الأولي:** أول العلامات هي ظهور أمهات الدم المجهرية (بقع حمر صغيرة) في الشبكّية حول القطب الخلفي. وعلى تصوير الأوعية بالفلوريسيئين ترافق أمهات الدم مناطق غير مُزودة بالشعريات الدموية. من المظاهر الأخرى المشاهدة حدوث نزوفٍ سطحيةٍ في طبقة الخلايا العُقديّة والطبقة الضفيرية الخارجية. هذه النزوف تشبه بشكلها بقع الحبر، وسببها انسداد الشعريات. أما بُقع القطن المتناثرة فهي احتشاءات مجهرية في الشبكية، والبقعة هي تراكم بقايا بِجبِلَة المحوار. هذه البقايا تزيلها البلعمات، وقد تتكون حين حدوث هذا نقاط بيض مكان بقع القطن السابقة (أجسام كيسانية).

قد تترافق بُقع القطن وارتفاع الضغط الشريانيّ، ولكنّها قد تعود للسكري فقط. فبقع القطن التي تُشاهد مع ارتفاع الضغط الشرياني تميل إلى التراجع بسرعةٍ، في حين قد تدوم البقع المشاهدة مع السكري أكثر من ٣-٦ أشهر.

- **اعتلال الشبكية قبل التكاثري والتكاثري:** يسبق حدوث اعتلال الشبكية التكاثريّ انتشارٌ واسعٌ لنقص التروية في الشعريات الدموية. يحرّض نقص التروية هذا تنشؤ عروقٍ دموية جديدة في الشبكية. وبعض هذه العروق تكون داخل الشبكية، ولذلك تعدّ كإجراء ترميمي، ولا تسبب أي أعراض.

تتوضّع الأوعية الدموية الحديثة أمام الشبكية (عندما يتجاوز الوعاء الدموي الشبكية، ويظهر خارجها) على سطحها، وتتشكل عادةً على حدود المنطقة التي تنسدّ فيها الشعريات الدموية. وتبدو كأنها محاولة عقيمة لإعادة التوعية، وهذه الأوعية هي بطبيعة الحال مؤهبة للنزف.

- **اعتلال البقعة:** في النمط الثاني يزيد عدد أمهات الدم، وتُسرب الدم مؤدية إلى تراكم سوائل في الشبكية. وإذا امتدّت الوذمة إلى البقعة فإنّ الشبكية تصبح ثخينة، وتتدهور الوظيفة البصرية، ويحدث فقد رؤيةٍ مركزيّ. تتشكل أوعية حديثة لاحقاً، وقد تؤدي إلى نزوفٍ زجاجيةٍ تدريجيةٍ ناكسةٍ.

أما المصير الأخير للمرضى المصابين باعتلال البقعة فهو تكوّن لويحة نضحية واسعة ضمن مركز البقعة الصفراء.

● **اعتلال الشبكية المختلط:** مع أنّ الاعتلال التكاثريّ واعتلال البقعة مضاعفتان متميزتان إحداهما من الأخرى؛ فإنهما قد توجدان معاً.

علاج مرض العين السكري: يستطب استئصال الساد إذا كان يُسبب عجزاً بصرياً، أو إذا كان يمنع من رؤية الشبكية بوضوح. ويُجرى استئصال السادّ مباشرةً إذا لم يكن هناك اعتلال شبكية ظاهر.

(١)- اعتلال الشبكيّة: أظهرت دراستا DCCT وUKPDS إمكان خفض حوادث اعتلال الشبكية السكري بالسعي إلى ضبط السكري ضبطاً استقلابياً مكثفاً. لا يوجد علاجٌ دوائيٌ لاعتلال الشبكية الأولي. ويؤدي التدخين وارتفاع الضغط الشرياني إلى تسارع تطور اعتلال الشبكية. ولضبط الضغط الشرياني أهمية خاصة. ويجب أن تكون المراقبة شديدة في أثناء الحمل ولدى السكريين المصابين باعتلال كلية.

(٢)- اعتلال الشبكية التكاثري: يستطب العلاج بالليزر منذ تشكل أوعيةٍ حديثة. ويجب أن يوجّه الليزر إلى الوعاء الحديث النشوء وإلى المناطق المجاورة المصابة بنقص التروية والمجردة من الأوعية. ووجود الأوعية الحديثة على حليمة العصب إنذار سيئ جداً، ولذلك فإنّ علاجه بالليزر يجب أن يُجرى بأسرع وقت.

المستقبل: كان لضبط السكريّ وارتفاع الضغط الشريانيّ وللتخثير الضوئيّ بأشعة الليزر شأن كبير في تدبير المرضى المصابين باعتلال الشبكيّة السكري. وهناك أنظمة ليزر جديدة قيد التجربة في دراسات سريرية، يؤمل أن تكون أقل تخريباً للشبكية؛ مما يجعل تأثيرها في خسارة وظيفة الإبصار أقل. ولا توجد في الوقت الحالي أدوية لعلاج اعتلال الشبكية السكري، والأمل معقود على الأدوية الحديثة المضادة لعامل النمو البطاني الوعائيّ VEGF والتي سيزيد استعمالها للسيطرة على اعتلال الشبكية.

قد يلجأ إلى جراحة الشبكية والخلط الزجاجي في محاولة لإنقاذ ما تبقى من القدرة البصرية بعد حدوث نزفٍ في الخلط الزجاجيّ، وفي علاج انفصال الشبكية في مراحل اعتلال الشبكية المتطورة.

ب- اعتلال الكلية السكري:

تتأثر الكلية بالسكري بثلاثة طرق:

● أذيةٌ كُبيبية.

● نقص تروية ناجم عن تضخم الشرينات الصادرة

(الشكل٣)

مظاهر مرض العين السكري:

أ- البقعة الصفراء الطبيعية وحليمة العصب البصري.

ب- نزوف نقطية وبقعية (اعتلال شبكية باكر).

ت- نضحات قاسية إضافة لاعتلال شبكية باكر.

ث- العديد من بقع القطن المتناثرة تشير إلى وجود اعتلال شبكية قبل تكاثري تستدعي إرسال المريض تلقائياً لاستشارة عينية.

ج- العديد من الأوعية الحديثة التشكل المشابهة لسعف النحل. وهي العلامة الوصفية لاعتلال الشبكة التكاثري. وهذه علامة اعتلال متقدم (تبدي هذه العين كذلك العديد من ندبات العلاج بالليزر في الجزء العلوي من الشبكية).

ح- نضحات تظهر على بعد مسافة تعادل قطر الحليمة من البقعة الصفراء. وهي علامة لاعتلال بقعة نضحي.

خ- سادين مركزي وقشري يمكن رؤيتهما عبر منظار قعر العين.

والواردة.

- خمج بوليٌّ صاعد.

الوبائيات: يظهر اعتلال الكلية الذي يسببه المرض السكري بعد ١٥-٢٥ عاماً من تشخيص السكري، ويصيب ٢٥-٣٥٪ من المرضى الذين شُخص لديهم المرض قبل سن الثلاثين. وهو السبب الأول للوفاة المبكرة لدى السكريين في سن الشباب. يصاب السكريون المسنون باعتلال الكلية كذلك، ولكنَّ نسبة من يصاب منهم أقلَّ مما في صغار السنّ.

سجّلت بعض المراكز تراجعاً في معدل الإصابة باعتلال الكلية السكري لدى مرضى النمط الأول. وقد يعكس هذا التطور النوعية الجيدة للعناية بالسكري في هذه المراكز أكثر من حدوث تغير في التطور الطبيعي للمرض نفسه. ولما أصبحت الإصابات بالنمط الثاني من السكري تبدو في سن أبكر من المعتاد، فقد أخذ معدل وقوع اعتلال الكلية بالازدياد في هذا النمط.

الإمراض: أول الاضطرابات الوظيفية لمرض الكلية السكري هو تضخم الكلية الذي يصاحبه زيادة في معدل الرشح الكُبيبيّ. ويظهر سريعاً بعد تشخيص السكري، وله علاقة بعدم ضبط السكر. وعندما تبدأ الكلية بالتأذي بسبب السكريّ تزيد سعة الشُّرين الوارد للكُبيبة على سعة الشُّرين الصادر: مما يؤدي إلى ارتفاع ضغط الرشح داخل الكُبيبة، وبالتالي إلى أذية أكبر الشعريات الكُبيبة. ويسبب ارتفاع ضغط الرشح زيادة القوى الضاغطة محلياً، ويُعتقد أنّ هذا يسهم في تضخم الخلايا المسراقية، وفي زيادة إفراز المادة المسراقية خارج الخلوية: مما يؤدي في النهاية إلى حدوث تصلب كُبيبي.

إنّ الأذية الأولية التي تصيب الكُبيبة هي تسمك الغشاء القاعدي. وتُسبّب بعض التغيرات المرافقة تهتك الصلات البروتينية المتشابكة التي تجعل من الغشاء مصفاةً فعّالةً عادة. ويحدث بالتالي تسريبٌ تدريجيّ للجزيئات الكبيرة (البروتين خاصة) في البول.

بيلة الألبومين: أول دليل على البيلة الألبومينية هو "بيلة الألبومين المجهرية" - كميات من الألبومين في البول صغيرة لدرجة لا يمكن تحريها باستخدام الغميسات العادية - تقاس بتقنية المقايسة المناعيّة الشعاعية، أو باستخدام غميسات خاصة. وهي مؤشرٌ يُنبئ ببدء اعتلال الكلية في النمط الأول، ومؤشرٌ لزيادة الخطر القلبي الوعائي في النمط الثاني من السكري.

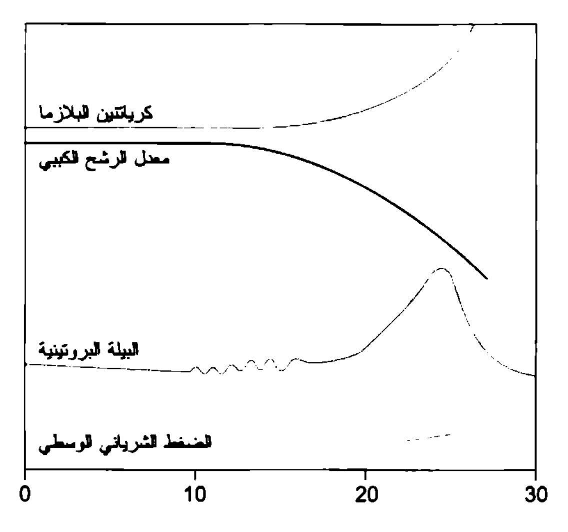
قد تتطور البيلة المجهرية بعد عدة سنوات إلى بيلة ألبومين متقطعة ثمّ دائمة. تظهر عندها على المجهر الضوئيّ تغيرات تصلب الكُبيبات، بنوعيه التصلب العقدي أو المنتشر.

يُعرف تصلب الكُبيبات العقدي بأذية "كيميل ستيل ويلسون". وفي المراحل المتقدمة من التصلب الكُبيي، تستبدل بالكُبيبة مادة زجاجية.

يكون كرياتينين البلازما طبيعياً في مرحلة البيلة البروتينية الدائمة، ولكنّ المريض لا تفصله عن المرض الكلويّ النهائيّ سوى ٥-١٠ سنوات. وقد تصبح البيلة البروتينية شديدةً لدرجة تُسبّب حدوث متلازمةٍ كلائيةٍ عابرة، تصاحبها وذماتٌ محيطيةٌ ونقص ألبومين البلازما.

يحدث لدى المصابين باعتلال الكلية السكريّ فقر دم سوي الكريات والصباغ مع زيادة سرعة التثفل. ويشيع حدوث ارتفاع الضغط الشرياني، الذي يسهم هو نفسه كذلك في زيادة الأذى بالكلية.

وارتفاع كرياتينين البلازما مظهرٌ متأخرٌ لاعتلال الكلية، ويتطور حتماً إلى القصور الكلويّ مع اختلاف سرعة هذا التطور إلى حدّ كبير بين الأشخاص (الشكل٤).



الشكل (٤) تمثيل بالمخططات للقصة الطبيعية لاعتلال الكلية.

يحدث البدء النمطي بعد ١٥ سنة من تشخيص السكري. تؤدي بيلة البروتين المتقطعة إلى بيلةٍ دائمة، وخلال الزمن يرتفع كرياتينين البلازما عندما يبدأ معدل الرشح الكُبيبيّ بالتراجع.

الأذيات بنقص التروية: قد تحدث الأذيات التي تصيب الشُّرينات، وتسبب تضخم الأوعية وإصابتها بالاستحالة الزجاجية في مرضى السكري. مظاهر نقص التروية تشابه المظاهر المشاهدة في ارتفاع الضغط الشرياني، وتسبب تغيراتٍ كلوية واضحة.

الأذيات الخمجية: الأخماج البولية أكثر شيوعاً لدى النساء المصابات بالسكري. وقد يحدث خمج بوليّ صاعدٌ بسبب الركودة البولية الناجمة عن إصابة المثانة باعتلال الأعصاب الذاتية، وهكذا قد يتكرر حدوث الخمج البولي في النسيج الكلويّ المتضرر.

وتبدي العينات التشريحية المرضية المأخوذة من الجثث في كثيرٍ من الأحيان تغيرات توحي بوجود خمج خلالي مزمنٍ، ولكن نقص التروية قد يسبب حدوث تغيراتٍ مشابهة، وليس من المؤكد شيوع التهاب الكلية والحويضة لدى السكريين.

تسبب الأخماج البولية غير المعالجة لدى السكريين تموتاً حليمياً كلوياً، وقد تنقلع الحليمات الكلوية، وتنجرف مع البول، ولكن هذه المضاعفة نادرة الحدوث.

التشخيص: يجب تحري وجود البروتين في بول السكريّين على نحو متواترٍ منتظم. ويقوم العديد من مراكز السكري بتحري بيلة الألبومين المجهرية لدى المرضى صغار السنّ؛ لأنّه من الثابت علمياً أنّ ضبط الغلوكوز الجيد أو علاج ارتفاع الضغط الشريانيّ دوائياً في هذه المرحلة يؤخر حدوث البيلة الألبومينية السريرية.

وحين وجود البروتين في البول على نحو مرضيٍّ، يجب وضع احتمال وجود أسبابٍ أخرى للبيلة البروتينية، ولكن حين نفي هذه الأسباب: يمكن اعتماد تشخيص اعتلال الكلية السكري. قد يتطور هذا الاعتلال مستقبلاً إلى مرضٍ كلويّ نهائيّ، مع العلم أنّ العلاج المبكر بخافضات الضغط قد يبطئ هذا التطور كثيراً.

يمكن الشك سريرياً بوجود سببٍ غير سكري لاعتلال الكلية بوجود قصةٍ سريريةٍ غير معتادة، وبغياب اعتلال الشبكية السكري (يكون موجوداً مع اعتلال الكلية عادةً، ولكنّ وجوده ليس حتمياً)، وكذلك بوجود أسطوانات كرياتٍ حمرٍ في البول. ويجب إجراء خزعة الكلية في مثل هذه الحالات، ولكنّ هذا الإجراء نادراً ما يُجرى أو يكون ضرورياً من الناحية العملية.

يجمع بول ٢٤ ساعة لتحديد كمية البروتين المفقود في البول. ويقاس كرياتينين البلازما بانتظام مع قياس معدل الرشح الكُببي.

تدبير اعتلال الكلية السكري: يشبه تدبير اعتلال الكلية السكري تدبير الاعتلال من أمراض كلوية مزمنة أخرى مع بعض الشروط الخاصة:

(١)- علاجٌ مكثفٌ لارتفاع الضغط الشرياني، والهدف هو الوصول إلى أرقام دون ١٣٠/٨٠ ملم زئبق، إذ تبيَن أنّ هذا الأمر يُبطئ تدهور القصور الكلوي إلى حدّ كبير.

الأدوية المختارة هي مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين ACE أو حاصرات مستقبل الأنجيوتنسين ٢. ويجب استخدام هذه الأدوية كذلك للمرضى الذين لا يعانون ارتفاع ضغط شرياني إذا كانت لديهم بيلة ألبومين مجهرية دائمة. ويؤدي هذا العلاج إلى إنقاص بيلة الألبومين.

(٢)- يجب الابتعاد عن استخدام خافضات السكر الفموية التي تُطرح جزئياً عن طريق الكلية (مثلاً: الغليبنكلاميد والميتفورمين).

(٣)- تزداد استجابة الجسم للإنسولين، وقد يحتاج الأمر إلى إنقاص جرعات الإنسولين إلى حد كبير.

(٤)- يميل اعتلال الشبكية السكري إلى التطور بسرعة بوجود اعتلال الكلية؛ مما يجب معه التردد على العيادة العينية بزياراتٍ منتظمةٍ.

(٥)- علاج القصور الكلوي النهائي أصعب في السكريين، ذلك لأنهم يعانون مضاعفات أخرى كالعمى واعتلال الأعصاب الذاتية ومرض الشرايين المحيطية.

تميل التحويلات الشريانية الوريدية إلى التكلس بسرعة، ولذلك يفضل الديال الصفاقي المنزلي على الديال الدموي. وتكون نسبة فشل زرع الكلى أعلى مما هي لدى غير السكريين.

(٦)- يجرى أحياناً زرع المعثكلة مع زرع الكلية في الوقت نفسه. ومع أن استمرار فعالية المعثكلة المزروعة لمدةٍ طويلةٍ محدود بسبب حدوث تليّف الطعم: فإن زرع المعثكلة يُحرر المريض من حقن الإنسولين لمدة سنة أو أكثر.

ج- اعتلال الأعصاب السكري:

قد يخرب السكري الأنسجة العصبية المحيطية بعدة طرق. وتفترض النظرية الوعائية أن السبب الرئيس هو حدوث انسداد في الأوعية المغذية للعصب. ويبدو أن هذا هو الوضع في اعتلال الأعصاب الأحادي المعزول، ولكن الطبيعة المتناظرة المنتشرة للأشكال الشائعة من اعتلال الأعصاب توحي بوجود سبب استقلابي. فبما أن ارتفاع الغلوكوز يؤدي إلى زيادة تركيب السوربيتول والفركتوز في غمد شوان، فإنّ تراكم هذه السكريات قد يؤدي إلى اضطراب وظيفة العصب وتركيبه.

إنّ أبكر التغيرات الوظيفية في الأعصاب لدى السكريين هو نقص سرعة توصيل العصب؛ وأبكر التغيرات النسيجية هو زوال النخاعين القطعي بسبب أذية غمد شوان. ففي المراحل الأولية تبقى محاوير الأعصاب سليمة، مما يشير

إلى إمكانية الشفاء، ولكن يحدث في مراحل متقدمة تنكس محواري غير قابل للتراجع.

يمكن مشاهدة الأنواع المختلفة التالية من اعتلال الأعصاب:

- اعتلال أعصاب حسيّ عديدٌ متناظرٌ (محيطي).
- اعتلال أعصاب مؤلمٌ حادّ.
- اعتلال أعصاب وحيدة: أذيات الأعصاب القحفية، وأذيات الأعصاب المحيطية المعزولة.
- ضمورٌ عضليٌّ سكريٌّ (اعتلال عصب محرك غير متناظر).
- اعتلال الأعصاب المستقلة.

أ- اعتلال الأعصاب العديد المتناظر الحسي: لا يستطيع المريض غالباً في المراحل المبكرة التعرف إلى أعراض هذا الاعتلال. أما العلامات المبكرة فهي زوال الإحساس بالاهتزاز والإحساس بالألم (العميق قبل السطحي) والإحساس بالحرارة في الأقدام. وفي مراحل أكثر تقدماً يشكو المرضى من الشعور بأنهم يمشون على القطن. ويمكن أن يفقدوا توازنهم حين يغسلون وجوههم أو حين يمشون في الظلام، وذلك بسبب اضطراب استقبال الحس العميق. إصابة اليدين غير شائعة، ويجب البحث عن أسباب غير سكرية لاعتلال الأعصاب حين وجودها. ومضاعفات هذه المرحلة هي الرضوض التي لا يؤبه لها، والتي تبدأ بظهور نفاطات بعد ارتداء حذاء ذي قياس غير مناسب، أو حين استخدام أكياس الماء الحارة في الشتاء، وتؤدي بعد ذلك إلى حدوث التقرح.

عقابيل اعتلال الأعصاب: تسبب أذية الأعصاب المحركة للعضلات الصغيرة في الأقدام ضمور المسافات ما بين عظام مشط القدم. ويؤدي الشد غير المتوازن الذي تحدثه العضلات القابضة الطويلة إلى ظهور شكلٍ مميزٍ للقدم بارتفاع قوس القدم وتمخلب أصابعها: مما يؤدي إلى عدم توازن في توزع الضغط على القدم عند المشي، يؤدي إلى ظهور دشابز تحت رؤوس عظام المشط أو في أعلى الأصابع، وقرحات نافذة عصبية المنشأ.

ويحدث أحياناً اعتلال في مفصل الكاحل بسبب اعتلال الأعصاب يدعى معه مفصل شاركو. يمكن لليد أن تُصاب كذلك بضمور العضلات الصغيرة إضافة إلى تغيراتٍ حسيّة، ولكن يجب تمييز هذه الأعراض والعلامات من تلك المشاهدة في متلازمة نفق الرسغ التي تزيد نسبة الإصابة بها في السكري، والتي يتطلب علاجها أحياناً عملاً جراحياً.

ب- اعتلال الأعصاب المؤلم: اعتلال الأعصاب المؤلم المنتشر أقل شيوعاً من الاعتلال السابق. ويصف المريض آلاماً حارقةً أو ناخزةً في القدمين ومقدمة الساقين والفخذين. هذه الآلام تشتد وصفياً في أثناء الليل، وقد يسبب ضغط أغطية الفراش ألماً غير محتمل. قد توجد هذه الآلام حين تشخيص السكري، أو تحدث تلقائياً بعد تحسنٍ مفاجئٍ في ضبط السكري (مثلاً: عند البدء باستخدام الإنسولين)، وتتراجع الآلام تلقائياً بعد ٣-١٢ شهراً من ضبط الغلوكوز المستمر.

ويحدث لاحقاً نوعٌ آخر مزمنٌ من اعتلال الأعصاب المؤلم في أثناء تطور الداء السكري، قد يكون معنداً على كل أنواع العلاج. إنّ التقييم العصبيّ صعبٌ: لأنّ المريض يعاني زيادة حس الألم، فضمور العضلات ليس مظهراً مميزاً له، وقد تكون العلامات العصبية الفعلية ضئيلة.

يتضمن التدبير بداية استبعاد وجود أسباب غير سكرية لاعتلال الأعصاب. إنّ شرح الوضع للمريض وطمأنته بأن اعتلال الأعصاب سيتحسن على الأغلب خلال أشهر من ضبط السكر قد يكون كل ما يلزم في البداية. تخفف كل من الأدوية التالية الإحساس بألم الأعصاب: مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة، غابابنتين gabapentin، وبريغابالين pregabalin، دولوكسيتين duloxetine، وميكسيليتين mexiletine، وفالبرويت والكاربامازيبين carbamazepine valproate، ولكن هذا التحسن لا يُرضي المريض غالباً. يفيد تحريض العصب بعض المرضى. وتساعد الكريمات المحتوية على كابسايسين capsaicin في تسكين الألم حين استخدامها موضعياً. وذكرت بعض التقارير أن الوخز بالإبر قد أفاد في علاج بعض الحالات.

ج- التهاب العصب الوحيد المتعدد: قد يصاب أي عصب في الجسم بالتهاب العصب الوحيد: وتكون البداية عادة مفاجئة وأحياناً مؤلمة. وقد يحدث اعتلال جذرٍ عصبي (إصابة جذر عصب شوكي).

وإصابة الأعصاب المحركة للعين المعزولة شائعة في المصابين بالسكري، وأكثر ما يُصاب العصبان الثالث والسادس. والعلامة المميزة لأذية العصب الثالث السكرية هي بقاء منعكسات الحدقة سليمة: ذلك لأن الألياف العصبية المحركة للحدقة لا تتأثر. إن التحسن الكامل التلقائي هو القاعدة في أغلب حالات التهاب العصب الوحيد خلال ٣-٦ أشهر.

د- الضمور العضلي السكري: تُشاهد هذه الحالة عند المرضى الذكور الأكبر سناً والمصابين بالسكري. تتظاهر بضمور العضلات مُربعة الرؤوس وأحياناً عضلات الكتف

ضموراً مؤلماً غير متناظر. قد يكون الضمور العضلي شديداً، ويصبح منعكس الركبة غائباً أو ضعيفاً جداً. تكون المنطقة المصابة مؤلمة جداً، وقد تصبح علامة بابنسكي إيجابية أحياناً، ويبدو بالبزل القطني ارتفاع بروتين السائل الدماغيّ الشوكي. يرافق الضمور العضلي فتراتٍ من عدم ضبط الغلوكوز، أو ظهور السكري. يتراجع الضمور العضلي غالباً مع الوقت بالسيطرة الجيدة على السكري من الناحية الاستقلابية.

هـ- اعتلال الأعصاب المستقلة: قد تكشف الاستقصاءات والفحوص في العديد من المرضى عن اضطراباتٍ عصبيةٍ مستقلة صامتةٍ، ولكن اعتلال الأعصاب الذاتية العرضي نادر الحدوث.

يصيب الاعتلال كلاً من الجهازين الودي ونظير الودي، وقد يسبب حدوث هبوط ضغط انتصابيّ يؤدي إلى إعاقة المريض.

جهاز القلب والدوران: تسبب إصابة العصب المبهم حدوث تسرع نظم القلب في أثناء الراحة، وزوال عدم الانتظام الجيبي. وفي مراحل لاحقةٍ يزول التعصيب الذاتي عن القلب (يصبح كالقلب المزروع) بسبب تلف الأعصاب الذاتية المعصّبة له. وتزول المنعكسات القلبية الوعائية مثل مناورة فالسالفا. ويصاب المرضى بهبوط ضغط في وضعية الوقوف (هبوط ضغط انتصابي) بسبب زوال التوتر الوديّ عن الشرينات المحيطية.

قد تُشاهد أحياناً قدمٌ دافئة مع نبضٍ قوي ناجمة عن الإصابة باعتلال الأعصاب العديد؛ وذلك نتيجة لتوسع أوعيةٍ محيطيّ.

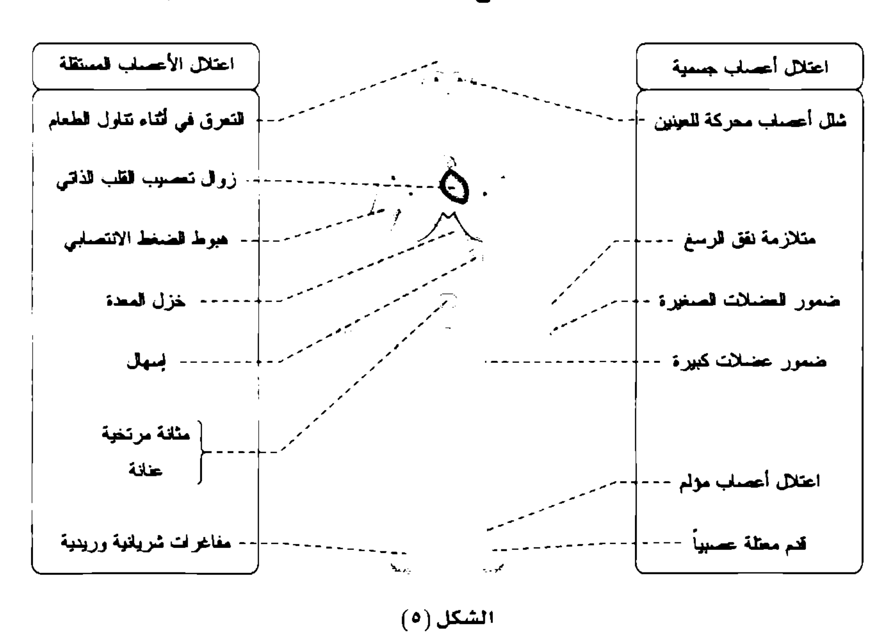
الجهاز الهضمي: تسبب أذية العصب المبهم حدوث خزل معدي لاعرضي عادة، ولكنها قد تؤدي أحياناً إلى قياء معند. قد أبدت الأجهزة القابلة للزرع - التي تحرض إفراغ المعدة - واستخدام حقن الذيفان الوشيقي في منطقة البواب - لإصابة المصرة بشلل جزئي - فعاليتها في علاج مثل هذه الحالات المعندة على العلاج.

يحدث إسهالٌ من منشأ عصبيّ ذاتي، ولا سيما في الليل يرافقه زحير وعدم التحكم بالبراز. وقد يحدث الإسهال والإسهال الدهني بسبب تكاثر الجراثيم في الأمعاء الدقيقة تكاثراً كبيراً، وتعالج هذه الحالات باستخدام التتراسيكلين.

إصابة المثانة: يؤدي زوال المقوية والإفراغ غير الكامل والركودة (التي تعرض للخمج) في نهاية الأمر إلى مثانة مرتخية متمددة وغير مؤلمة. تعالج هذه الحالة بالقثطرة البولية من وقتٍ لآخر، وحين الفشل توضع القثطرة البولية الدائمة، وتعطى الصادات وقائياً للمرضى المعرضين لأخماج ناكسة.

اضطراب وظيفة الانتصاب في الذكور: هذه المضاعفة شائعة في السكري. وأول مظاهرها انتصاب القضيب غير الكامل الذي قد يتطور مع الزمن لفشل الانتصاب فشلاً كاملاً؛ وقد يحدث لدى السكريين المصابين باعتلال الأعصاب المستقلة قذف راجع.

لضعف الانتصاب في السكري أسباب عديدة، منها: القلق والاكتئاب والمبالغة في تناول الكحول والأدوية (مثل مدرات الثيازايد وحاصرات بيتا)، وقصور الأقناد الأولي والثانوي،



الشكل (٥)

وقصور الدرق، وعدم كفاية التروية الدموية بسبب إصابة شرايين القضيب بالعصيدة. ويجب أن تركز القصة السريرية والفحص السريري على استبعاد هذه الأسباب.

تؤخذ عينة دم لقياس: FSH وLH، والبرولاكتين، والتستوستيرون ووظائف الدرق. ويجب أن يتضمن العلاج نصح الزوجين ودعمهما النفسي.

وتستخدم للعلاج - في المرضى الذين لا يتناولون مركّبات النيترات - مثبطات النمط الخامس من إنزيم فوسفودي إستراز phosphodiesterase (sildenafil, tadalafil, vardenafil) type 5، التي تزيد أثر أكسيد الأزوت في العضلات الملس، وتزيد من جريان الدم في القضيب، ويستفيد من هذا العلاج ثلثا المرضى، وهناك بدائل تستعمل للذين لم يستجيبوا للعلاج بالأدوية السابقة، والذين تزعجهم آثارها الجانبية (الصداع واضطراب الرؤية في اليوم التالي)، والذين تعدّ لديهم مضاد استطباب، هي:

- أبومورفين ٢-٣ ملغ تحت اللسان قبل الجماع بعشرين دقيقة.
- ألبروستاديل alprostadil (مركّب البروستاغلاندين E1) ويعطى على شكل حبيبة صغيرة تُدخل إلى الإحليل باستخدام جهاز خاص (١٢٥ ميكرو غرام بداية، وتُزاد تدريجياً لجرعة قصوى تقدر بـ ٥٠٠ ميكرو غرام). إذا كانت الزوج حاملاً يجب استخدام مانع حمل على شكل حاجز يمنع البروستاغلاندين من الوصول إلى الجنين.
- استخدام حقن الألبوستاديل في الجيوب الكهفية للقضيب (٢,٥ ميكرو غرام بداية ويمكن زيادتها لـ ٤٠ ميكروغرام جرعة قصوى). تتضمن الآثار الجانبية القساح priapism الذي يتطلب علاجاً إسعافياً إذا استمر الانتصاب أكثر من ثلاث ساعات.
- الأجهزة المفرغة للهواء: أجهزة تعتمد مبدأ خلق ضغط سلبي ضمن أسطوانة يوضع فيها القضيب، فتساعد على النعوظ.

جـ- القدم السكرية:

يصاب ١٠-١٥٪ من السكريين بقرحات قدم في مرحلة من مراحل حياتهم. ومشاكل القدم السكرية مسؤولة عن ٥٠٪ تقريباً من قبول السكريين في المستشفيات. يمكن الوقاية من العديد من حالات بتر الأطراف وتأخيرها بتوعية المرضى، والعناية الطبية الفضلى. تتضافر عدة عوامل في إحداث هذه الآفة كنقص التروية والخمج واعتلال الأعصاب، وتسبب تموت الأنسجة. ومع أن كل هذه العوامل قد يجتمع بعضها مع بعض، ولكن يمكن التمييز بين القدم التي تعاني نقص التروية والقدم التي تعاني اعتلال أعصاب سكري.

في ريف الهند تعود قرحات القدم الشائعة إلى أسباب خمجية وعصبية أكثر من عودتها إلى أسباب وعائية.

تدبير القدم السكرية: يمكن تفادي العديد من مشاكل القدم السكرية، لذلك يجب أن يتعلم السكريون مبادئ العناية بالقدم. أما المرضى المسنون فيجب أن يزوروا بانتظام اختصاصي القدم، ويجب ألا يقلموا أظفارهم بأنفسهم. هدف العلاج حين حدوث أذية نسيجية على شكل قرحة أو

	نقص التروية	اعتلال الأعصاب
الأعراض	عرج متقطع ألم في أثناء الراحة احمرار١٤	عادة غير مؤلمة١٥ أحياناً مؤلمة قوس قدم عالي٥
التأمل	اضطرابات اغتذائية	تمخلب الأصابع لا توجد اضطرابات اغتذائية
الجس	القدم باردة لا يوجد نبض محيطي	القدم دافئة نبض محيطي طبيعي
القرحة	مؤلمة تتوضع على العقب والأصابع	غير مؤلمة تتوضع على راحة القدم

الجدول (٣) المظاهر التي تميز القدم السكرية ناقصة التروية من القدم المصابة باعتلال الأعصاب

موات هو المحافظة على النسيج الحي.

إن التهديدات الأربعة الرئيسة للجلد والأنسجة تحت الجلد هي:

(١)- الخمج: وقد يحدث بسرعة حين وجود قدم سكرية.

واستخدام الصادات الباكر مهم، ويجب تحديد الصادات بحسب نتائج الزرع الجرثومي. قد تكون الجراثيم التي تنمو من الزرع المأخوذ من سطح الجلد غير تلك التي تسبب الخمج في النسج العميقة. يجب تفجير تجمعات القيح. واستئصال العظم المصاب بالخمج حين حدوث ذات عظم ونقي لم تستجب للعلاج بالصادات. ويجب تكرار تصوير القدم بالأشعة السينية لمتابعة تطور الحالة.

(٢)- نقص التروية (الإقفار): يُقيَّم جريان الدم في القدم سريرياً وباستخدام التصوير بالأمواج الصوتية والدوبلر. ويمكن إجراء تصوير الشرايين الفخذية الظليل لتحديد أماكن الانسداد التي يمكن علاجها بالمجازات الجراحية أو تصنيع (رأب) الأوعية. وعدد الذين يستفيدون من هذه الإجراءات قليلٌ نسبياً، ويجب في النهاية الموازنة بين أخطار التدخل الجراحي (تدهور الوضع والاضطرار للبتر) وفوائده.

(٣)- الضغط الزائد: يجب ألا تخضع المنطقة المتقرحة لضغط وزن الجسم. وقد تستدعي إراحة الطرف المصاب استخدام أحذيةٍ خاصةٍ عميقةٍ وضباناتٍ لتحويل الضغط عن الأماكن المصابة.

بعد الاندمال يجب استخدام أحذيةٍ وضباناتٍ خاصةٍ على الغالب: وذلك بهدف حماية القدم، ولمنع زيادة الضغط من إلحاق الأذى ثانية بالمناطق التي ترممت. وقد يكون ضرورياً في القدم المصابة باعتلال الأعصاب إجراء تنضير جراحي دقيق يقوم به جراح القدم، وذلك لمنع الدشابز من تشويه اندمال الجرح الموضعي، ومنعها من إيذاء الجلد الطبيعي المجاور بزيادة الضغط عليه.

(٤)- العناية الموضعية بالجرح: تستخدم الضمادات لامتصاص النتحات أو إزالتها، وإبقاء الجرح رطباً، ولحماية الجرح من التجرثم، ويجب أن تكون هذه الضمادات سهلة التغيير. وقد يكون للضمادات الحديثة المحتوية على عوامل نمو ومركّبات أخرى فعالة بيولوجياً شأن في المستقبل، وما زالت الآن في حيز التقييم.

ومن الضروري وجود علاقة جيدةٍ وتنسيقٍ بين الطبيب واختصاصيَ القدم والجرّاح لكي يكون المكث في المستشفى مفيداً وفعّالاً. وحين وجود قصور شرياني غير قابل للعلاج: يُفضّل غالباً اللجوء إلى بترٍ واسعٍ مبكرٍ عوضاً عن إخضاع المريض لتداخلات عديدة متعبةٍ وغير مفيدة.

هـ- الأخماج:

لا يوجد دليل على أن السكريين المضبوط فيهم السكري جيداً أكثر عرضة من الناس العاديين للأخماج. ولكن السكري غير المضبوط يؤهب السكريين لزيادة حدوث الأخماج التالية:

(١)- في الجلد: أخماج بالمكورات العنقودية (حبوب أو خراجات أو جُمرة)، التهاب الجلد والأغشية المخاطية بالمبيضات.

(٢)- في الجهاز الهضمي: التهاب حوالي السنّ المزمن، خراجاتٌ شرجيةٌ وخراجاتٌ وركيةٌ شرجيةٌ (حين يكون ضبط السكري سيئاً جداً).

(٣)- في الجهاز البولي: أخماج المسالك البولية (النساء)، والتهاب حويضةٍ وكلية، وخراجاتٌ حول الكلية.

(٤)- في الرئتين: ذات رئة بالمكورات العنقودية والرئوية، ذات رئة بالجراثيم سلبية الغرام، التدرن.

إن واحداً من الأسباب التي يؤدي فيها عدم ضبط السكري إلى زيادة الأخماج هو تعطل وظيفة الانجذاب الكيميائي chemotaxis وبلعمة الكريات البيض عديدة النوى: وذلك لأنّ توليد جزيئات الأكسجين الفعّال يتعطل بوجود تراكيز

مبادئ العناية بالقدم السكرية:
- راقب القدم يومياً. - راجع الطبيب لدى ملاحظتك وجود أيّ أذية. - تأكد من خلوّ الأحذية من أي أجسامٍ حادةٍ مؤذيةٍ أو أماكن حادة من الداخل والخارج قبل انتعالها. - استخدم أحذيةً مزودةً برباطٍ عالٍ يترك فسحة كافية لأصابع القدم ويريحها. - أبعد القدمين عن مصادر الحرارة (الرمل الحار، أكياس الماء الساخن، مشعات التدفئة، النار). - تأكد من حرارة مغطس الحمام قبل الولوج فيه.
الجدول (٤)

غلوكوز عالية في البلازما.

وبالعكس يسبب الخمج فقدان السيطرة على السكري، وهو سببٌ شائعٌ لحدوث الحماض الكيتوني.

يحتاج المرضى المعالجون بالإنسولين لزيادة جرعاتهم بنسبة ٢٥٪ حين يتعرضون للأخماج، وقد يحتاج المرضى غير المعالجين بالإنسولين إلى استخدامه طوال فترة الخمج. ويجب أن يطلب من المرضى عدم إيقاف جرعات الإنسولين أبداً، حتى لو كانوا يعانون غثياناً أو قياء؛ ويجب عليهم في هذه الحالة مراقبة غلوكوز الدم بانتظام واستشارة الطبيب عاجلاً لمعرفة ما عليهم فعله حتى تتمَ السيطرة على الوضع.

يجب كذلك تلقيح السكريين بلقاح المكورات الرئوية، وإعطاؤهم لقاح الإنفلونزا مرة سنوياً.

و- الجلد والمفاصل:

انكماش أوتار العضلات في اليدين مضاعفة شائعةٌ لسكري الطفولة. ويمكن إظهار العلامة السريرية للانكماش بأن يطلب من المريض أن يطبق راحتي كفيه إحداهما على الأخرى، فيلاحظ أن المفاصل المشطية الأصبعية والمفاصل بين السلاميات لا تتطابق. يلاحظ في هذه الحالة وجود جلد سميك شمعي القوام على ظهر الأصابع. هذه المظاهر قد تعود إلى اتحاد الغليكوزيل glycosyl بالغراء. ويُشار إلى هذه الحالة على أنها اعتلال مفاصل اليد.

يشاهد في النمط الأول من السكري كذلك ترقق عظمٍ في نهايات الأطراف، ولكنّه نادراً ما يؤدي إلى عقابيل سريرية.

ملاحظات على حالات خاصة في السكري:

١- الجراحة:

يقلل الضبط المرن للسكري أخطار الخمج، ويعوض التقويض catabolism الناجم عن التخدير والجراحة. والإجراءات في المرضى المعالجين بالإنسولين بسيطة:

أ- يجب إيقاف الإنسولين متوسط المفعول أو مديد المفعول في اليوم السابق للجراحة، وتعويضه بالإنسولين قصير المفعول.

ب- يجب أن يكون المرضى السكريون أول من تبدأ بهم قائمة العمليات صباحاً.

ج- يعطى المريض في أثناء الجراحة محلولاً وريدياً غلوكوزياً محتوياً على الإنسولين والبوتاسيوم. ويمكن للإنسولين أن يوضع في المحلول السكري أو أن يُحقن منفصلاً بمساعدة مضخة أو حاقن كهربائي.

يحضر المحلول المعياري بإضافة ١٦ وحدة إنسولين قصير المفعول و١٠ ميلي مول كلور البوتاسيوم إلى ٥٠٠ مل محلول سكري تركيزه ١٠٪، ويُسرب بمعدل ١٠٠مل/الساعة.

د- بعد الجراحة يستمر استخدام التسريب الوريدي حتى يبدأ المريض بتناول الطعام. يجب إعطاء السوائل الأخرى التي يُحتاج إليها في أثناء العمل الجراحي وبعده عبر قثطرة وريدية منفصلة، ويجب عدم إيقاف تسريب المزيج الغلوكوزي مع الإنسولين والبوتاسيوم. يُقاس الغلوكوز كل ٢-٤ ساعات، ويراقب تركيز البوتاسيوم كذلك. يجب تعديل كميات الإنسولين والبوتاسيوم في كيس التسريب الوريديَ زيادة أو نقصاً بحسب نتائج تركيز الغلوكوز والبوتاسيوم.

يستخدم التدبير نفسه في الحالات الإسعافية، مع الاستثناء المتعلق باستخدام تسريب الإنسولين، وذلك لخفض الغلوكوز إلى قيم مقبولةٍ قبل الجراحة.

يجب أن يُوقف المرضى غير المعالجين بالإنسولين أدويتهم قبل الجراحة بيومين. أما المرضى المصابون بارتفاع الغلوكوز الصيامي المعتدل (أقل من ١٤٠ ملغ/دل) فيعاملون وكأنَهم غير سكريين. وأما الذين لديهم غلوكوز صيامي فوق هذا التركيز فيعالجون بالإنسولين قصير المفعول قبل الجراحة، ثم بتسريب الغلوكوز والإنسولين والبوتاسيوم في أثناء العمل الجراحي وبعده كما في الذين يعالجون بالإنسولين.

٢- السكري والحمل:

يتطلب وجود السكري مع الحمل ضبطاً استقلابياً شديداً وعناية طبية نسائية دقيقة.

أ- الضبط الاستقلابي للسكري في أثناء الحمل: يجب أن تقوم المريضة بإجراء عدة قياسات يومية منزلية للغلوكوز قبل الوجبات وبعدها بساعتين وعلى الريق. تنخفض العتبة الكلوية للغلوكوز خلال الحمل، ولذلك فإن فحص السكر في البول قليل الأهمية أو لا أهمية له. تزيد الحاجة اليومية للإنسولين بالتدريج، ويجب استخدام نظم إنسولين علاجية مكثفة. وهدف العلاج هو إبقاء قيم الغلوكوز والفركتوزأمين أو الهيموغلوبين الغلوكوزي (HbA1C) أقرب ما يكون من القيم الطبيعية وبحسب تحمل المريضة لهذا الضبط. لا تستخدم خافضات السكر الفموية في أثناء الحمل.

ب- التدبير العام: تُشاهد المريضة بفاصل أسبوعين أو أقل في العيادة، ويتابعها كلّ من اختصاصي السكري واختصاصي التوليد بآنٍ معاً. وإذا سنحت الظروف فالهدف هو متابعة المريضة في العيادات الخارجية دون حاجة إلى قبولها في المستشفى، وتوليدها ولادة طبيعية عن طريق المهبل في نهاية حملها الطبيعي.

قد يزداد اعتلال الشبكية واعتلال الكلية سوءاً خلال

الحمل. يجب إجراء صورة رقمية لقعر العين وتحري البيلة البروتينية حين تشخيص الحمل وبعد ٢٨ أسبوعاً وقبل الولادة.

جـ- المشاكل الولادية المرافقة للسكري: قد يؤدي السكري سيئ الضبط إلى وفاة الجنين، ومشاكل آلية في عبور الجنين قناة الولادة بسبب كبر حجمه، إضافة إلى الاستسقاء الأمنيوسي ومقدمة الإرجاج.

يُسبِّب الحماض السكريّ الكيتوني في أثناء الحمل وفاة الجنين في ٥٠٪ من الحالات، أما هبوط السكر لدى الأم فيكون عادةً محتملاً.

د- مشاكل جنينية: يؤدي السكريّ في الحامل إن لم يكن مضبوطاً إلى زيادة حجم الجنين. ويكون الوليد من أمٍّ سكريةٍ أكثر عرضة لحدوث داء الغشاء الهياليني hyaline membrane disease من الوليد من أمٍ طبيعيةٍ في درجة التطور الجنيني نفسها.

قد يصاب الوليد من أم سكرية بهبوط السكر. والسبب هو: إن الغلوكوز الوالديّ يعبر المشيمة، أما الإنسولين فلا يعبرها؛ وتقوم جزر لانغرهانز الجنينية بزيادة إفراز الإنسولين لمعاوضة ارتفاع الغلوكوز الوالدي، ويحدث هبوط السكر في الوليد بسبب فرط المعاوضة المعثكلية بعد قطع الحبل السري.

هذه المضاعفات سببها ارتفاع السكر في الثلث الثالث من الحمل. ويؤدي عدم ضبط السكري في وقت الإلقاح إلى زيادة خطر الإصابة بتشوهات خلقية. لذلك يجب حين التخطيط للحمل ضبط السكري ضبطاً مثالياً قبل حدوثه.

هـ- السكري الحملي: تشير هذه الحالة إلى حدوث عدم تحمل للغلوكوز في أثناء الحمل وتراجعه بعد الولادة. لا ترافق السكري الحملي أعراض عادة. والنساء المعرضات أكثر من غيرهن للإصابة بالسكري الحملي هنّ: اللواتي أُصبن به خلال حملٍ سابق، والأكبر سناً، واللواتي يعانين البدانة، واللواتي ولدن أطفالاً زائدي الوزن، وبعض النساء من مجموعات عرقية خاصة. ولكن هناك كثير من حالات السكري الحملي التي لا تنتمي إلى أي من الفئات المذكورة آنفاً. ولهذا السبب يدعو بعضهم لتقصي السكري الحملي في كل النساء الحوامل، وذلك بقياس الغلوكوز العشوائي في كل ثلث من الحمل وباستخدام اختبار تحمل الغلوكوز إذا كان تركيز الغلوكوز العشوائي ٧ ميلي مول/لتر (١٢٦ ملغ/دل) أو أكثر.

لم يتفق على مستوى غلوكوز الدم الذي يسبب أذية للجنين، ولذلك لم يتفق كذلك على القيمة الحدية للغلوكوز المستخدمة للاستقصاء والتدخل العلاجي.

يعالج السكري الحملي بداية بالحمية، ولكن معظم المريضات يجب إعطاؤهن الإنسولين في أثناء الحمل. لا يعبر الإنسولين المشيمة في حين يعبرها العديد من خافضات السكر الفموية، ولكنها لا تستخدم لاحتمال وجود خطر على الجنين بتعرضه لها.

تصاحب السكري الحملي كل المشاكل الولادية المتعلقة بحديثي الولادة المذكورة آنفاً مع السكري السابق للحمل، باستثناء عدم وجود زيادة في التشوهات الخلقية. ويعدّ السكري الحملي نذيراً لحدوث السكري من النمط الثاني لاحقاً في أثناء الحياة.

ليس كل سكري يشاهد في أثناء الحمل هو سكرياً حملياً. إذ قد يحدث في الحمل السكري من النمط الأول الوصفي. والتشخيص السريع ضروريٌّ لمنع حدوث الحماض الكيتوني. ويجب قبول المريضة في المستشفى إذا كانت لديها أعراض سكري واضحة، أو حين وجود أجسام كيتونية في البول، أو إذا كان تركيز الغلوكوز عالياً.

٣- السكري غير المستقر:

يستخدم هذا التعريف لوصف المرضى الذين يصابون بحماض كيتوني أو بغيبوبة نقص سكر متكررين أو بالحالتين معاً. إنّ القسم الأكبر من هؤلاء هم الذين يحدث لديهم هبوط سكر شديدٌ ناكسٌ.

أ- هبوط السكر المتكرر: يصيب هبوط السكر المتكرر ١-٣٪ من المرضى المعتمدين على الإنسولين. غالبهم سكريون لأكثر من ١٠ سنوات. ففي هذه المرحلة من السكري يكون إفراز الإنسولين ضئيلاً في معظم المرضى. أما خلايا ألفا في جزر لانغرهانز فما تزال موجودة بأعداد طبيعية، ولكنّ ارتكاس الغلوكاغون على هبوط السكر غائب تقريباً. وهكذا يتعرض المرضى الذين مرّ على إصابتهم بالسكري عدة سنوات لزيادة إنسولين متفاوتة بسبب عدم انتظام امتصاص الإنسولين من أمكنة الحقن تحت الجلد؛ ولديهم نقصٌ في واحدة من أهم آليات الجسم الهرمونية لحمايته من هبوط السكر. في مثل هذا الوضع يصبح إفراز الأدرينالين حيوياً، ولكنّه قد يكون غير طبيعيّ كذلك بعد مرور سنوات على السكري. ويُعزى نقص إفراز الأدرينالين للإصابة باعتلال الأعصاب المستقلة. ولكنه على الأغلب ليس السبب الوحيد: فآلية المعاوضة المركزية لنوبات هبوط السكر المتكررة قد تكون عاملاً آخر لنقص إفراز الأدرينالين.

العوامل التالية قد تؤهب كذلك لحدوث هبوط سكر متكرر:

(١)- زيادة جرعات الإنسولين: إن حدوث هبوط الغلوكوز المتكرر يخفض تركيز الغلوكوز الذي تظهر معه أعراض انخفاض السكر. وتعود أعراض هبوط السكر للظهور عندما يتحسن ضبط الغلوكوز.

(٢)- انخفاض عتبة الكلية للغلوكوز وعدم تشخيصها: قد تؤدي محاولة جعل البول خالياً من الغلوكوز إلى هبوط السكر.

(٣)- المبالغة في زيادة جرعات الإنسولين: إن واحداً من الأخطاء الشائعة زيادة جرعة الإنسولين في حين يحتاج المريض إلى زيادة عدد حقن الإنسولين للتغلب على مشكلة توقيت الحقن والوجبات.

(٤)- أسباب غدية: وتشمل قصور النخامى وقصور الكظر وزيادة الاستجابة للإنسولين قبل الطمث.

(٥)- أسباب هضمية: وتشمل قصور إفراز المعثكلة الخارجي وخزل المعدة الناجم عن اعتلال الأعصاب السكري.

(٦)- القصور الكلوي المزمن: بسبب انخفاض تصفية الإنسولين.

(٧)- أسباب متعلقة بالمريض: انخفاض القدرات الذهنية للمريض أو عدم تعاونه، أو التلاعب بالعلاج.

ب- الحماض الكيتوني الناكس: يحدث هذا الحماض عند اليافعين والشباب، ولاسيما البنات. قد يحدث انكسار المعاوضة الاستقلابية بسرعة. والسبب الأول لهذه الحالة هو اجتماع إيقاف الإنسولين مع تناول كميات كبيرة من الطعام والسكريات على نحو فوضوي، سواء أكان هذا التصرف مقصوداً أم غير مقصود. وغالباً ما تحدث هذه الحالة في فترات عدم الاستقرار والمشاكل النفسية، ولا سيما اضطرابات الأكل (النُهام - القهم العصبي). ويجب الانتباه لتقصي وجود هذه الأمور بحذر واهتمام. وليس من المستغرب في مرضٍ يقضي المصاب به وقتاً كبيراً في التفكير في الغذاء ومحاولة ضبطه أن ترى في ٣٠٪ من النساء السكريات بعض مظاهر اضطرابات الأكل في وقت من الأوقات.

اما الأسباب الأخرى للحماض الكيتوني الناكس فهي:

- **علاجية:** مثلاً: إن نظام حقنة الإنسولين الوحيدة في اليوم قد يسبب حدوث هبوط السكر في فترة بعد الظهر أو المساء، وارتفاع السكر قبل الفطور صباحاً بسبب عوز الإنسولين.

- **وجود مرضٍ عارضٍ:** الخمج غير المشتبه به بما في ذلك خمج المسالك البولية أو التدرن قد يكون سبباً لحدوث حماض كيتوني، وقد يتظاهر فرط نشاط الغدة الدرقية بعدم ثباتٍ وتأرجحٍ في قيم الغلوكوز لدى السكريين.

نقص سكر الدم

نجاة صنيج

إذا عُلمت أهمية المحافظة الدائمة على تركيز غلوكوز البلازما فليس من المستغرب أن تكون الآليات الفيزيولوجية التي تمنع حدوث نقص سكر الدم أو تصحيحه بسرعة متطورة ودقيقة. وفعلاً هذه الآليات فعالة جداً إلى حدٍّ أن نقص سكر الدم حادث سريري غير شائع ماعدا نقص سكر الدم التالي للمعالجة بالإنسولين أو السلفونيل يوريا أو في الكحوليين.

عوامل تنظيم الغلوكوز:

العوامل الهرمونية:

تعد الهرمونات أهم العوامل المنظمة للغلوكوز. ويعد الغلوكوز - ولاسيما تركيز الغلوكوز البلازمي- أكثر العوامل المنظمة لإفراز تلك الهرمونات وهي الإنسولين insulin والغلوكاغون والإيبينفرين وهرمون النمو والكورتيزول.

يثبط الإنسولين (الهرمون المسيطر المخفض لسكر الدم) إنتاج الغلوكوز داخلي المنشأ، وينبه استخدام الغلوكوز من قبل النسج الحساسة للإنسولين، وبالتالي يخفض التراكيز البلازمية من الغلوكوز.

يُنظِّم معدل إفراز الإنسولين بعدد من العوامل، ويُعد الغلوكوز أكثر تلك العوامل أهمية؛ إذ إن لنقص تركيز الغلوكوز في البلازما تأثيراً مثبطاً فورياً في إفراز الإنسولين، مما يحد من هبوط مستوى غلوكوز البلازما هبوطاً إضافياً. يعد الإنسولين هرموناً حرجاً، فعوزه الشديد وزيادته قد يكونان مميتين، لكنه على أي حال ليس الهرمون المنظم الوحيد للغلوكوز.

وهناك **هرمونات أخرى رافعة للغلوكوز** تشترك في التنظيم **وهي**: الغلوكاغون والإيبينفرين وهرمون النمو والكورتيزول. واستجابةً لهبوط مستويات الغلوكوز البلازمية يُفرز الغلوكاغون من خلايا ألفا المعثكلية إلى الدوران البابي الكبدي، ويُعتقد أنه يعمل حصرياً في الكبد في الشروط الفيزيولوجية. فهو يُفعِّل تحلل الغليكوجين واستحداث السكر، ويزيد الإنتاج الكبدي من الغلوكوز خلال دقائق.

ويفرز الإيبينفرين من الخلايا أليفة الكروم (الكرومافين) في لب الكظر استجابة لهبوط مستويات غلوكوز البلازما، وهو ينبه كلاً من الإنتاج الكبدي والكلوي من الغلوكوز ويحد من استخدامه.

وتحدُّ الارتفاعات طويلة الأمد لكلٍّ من هرمون النمو والكورتيزول من استخدام الغلوكوز وتنبه إنتاجه. يكون لهرمون النمو في البداية تأثير خافض لسكر الدم شبيه بالإنسولين، ولا يظهر تأثيره الرافع لسكر الدم إلا بعد ساعات عديدة. وكذلك يسبب الكورتيزول زيادة في مستوى غلوكوز البلازما بعد نحو ٢-٣ ساعات.

عتبة غلوكوز الدم فيما يتعلق باستجابات نقص سكر الدم:

يُحدث هبوط تراكيز الغلوكوز البلازمية سلسلة نمطية من الاستجابات. ويُظهر الجدول رقم (١) عتبات سكر الدم الوريدي الشعري arterialized venous (لا الوريدي)، والاستجابات الفيزيولوجية لنقص تراكيز الغلوكوز البلازمية.

جدير بالذكر أن عتبات غلوكوز الدم ديناميكية وليست سكونية، بمعنى أنها تنحرف نحو مستويات غلوكوز بلازمية أعلى في مرضى داء السكري غير المضبوط الذين يظهرون أعراض نقص سكر الدم بتراكيز غلوكوز أعلى من الطبيعي. وتنحرف نحو الأسفل في المرضى الذين يعانون نقصَ سكر دم متكرراً كما هو في المصابين بسكري جيد الضبط وبالمصابين بورم الجزيرة insulinoma الذين يتحملون مستويات غلوكوز أقل من الطبيعي من دون أعراض.

التنظيم المضاد للغلوكوز glucose counterregulation:

هي الآليات التي تمنع نقص سكر الدم أو تصحيحه بسرعة.

مبادئ التنظيم المضاد للغلوكوز ثلاثة وهي:

١- إن الوقاية من نقص سكر الدم وتصحيحه تتضمن كلاً من تناقص الإنسولين وتفعيل عوامل التنظيم المضاد. ولا ينجم التفعيل عن تناقص الإنسولين وحده.

٢- على الرغم من أن الإنسولين هو العامل المهيمن الخافض لسكر الدم، فإن هناك عوامل تنظيم مضاد للغلوكوز وافرة تشتمل على إنقاص الإنسولين وزيادة الغلوكاغون والإيبينفرين وهرمون النمو والكورتيزول.

٣- هناك تسلسل هرمي بين عوامل التنظيم المضاد، فبعضها أكثر أهمية من بعض.

التظاهرات السريرية لنقص سكر الدم:

يزودنا **مثلث ويبل Whipple's triad** بمرشد عن نقص سكر الدم السريري **ويتألف من:**

١- وجود أعراض نقص سكر الدم.

شأن الاستجابة في الوقاية أو تصحيح نقص سكر الدم (التنظيم المضاد للغلوكوز)	عتبة سكر الدم (mmol/L[mg/dL)	الاستجابة response
العامل الرئيس المنظم للغلوكوز. خط الدفاع الأول ضد نقص سكر الدم	٤,٤-٤,٧ (٨٠ - ٨٥) ملي مول/ل	↓ insulin
العامل الرئيس للتنظيم المضاد للغلوكوز. خط الدفاع الثاني ضد نقص سكر الدم	٣,٦-٣,٩ (٦٥-٧٠) ملي مول/ل	↑ glucagon
له شأن حاسم حين حدوث عوز في الغلوكاغون. خط الدفاع الثالث ضد نقص سكر الدم	٣,٦-٣,٩ (٦٥-٧٠) ملي مول/ل	↑ epinephrine
لها شأن غير حاسم	٣,٦-٣,٩ (٦٥-٧٠) ملي مول/ل	↑ cortisol and growth hormone
دفاع سلوكي فوري (تناول الطعام)	٢,٨-٣,١ (٥٠ - ٥٥) ملي مول/ل	الأعراض symptoms
دفاع سلوكي معرض للخطر	< ٢,٨ (< ٥٠) ملي مول/ل	الاستعراف cognition ↓

الجدول (١)

٢- وجود نقص في تركيز الغلوكوز البلازمي.

٣- زوال أعراض نقص سكر الدم عندما يرتفع تركيز الغلوكوز.

يمكن أن تقسم أعراض نقص سكر الدم إلى **صنفين**: أعراض ناجمة عن **قلة السكر** في الجهاز العصبي المركزي neuroglycopenic. وأعراض **عصبية المنشأ** ناجمة عن تفعيل الجهاز العصبي المستقل autonomic.

إن الأعراض الناجمة عن قلة السكر العصبي هي نتيجة مباشرة لحرمان الجهاز العصبي المركزي من الغلوكوز وتشتمل على تغيرات السلوك، والتخليط الذهني confusion، والتعب والوهن، والاضطرابات البصرية، والنوب الاختلاجية، ونقص الوعي، وقد يحدث الموت إذا كان نقص سكر الدم شديداً ومديداً.

تشتمل أعراض تفعيل الجهاز العصبي المستقل على الخفقان والرعاش tremor والقلق، والأعراض الكولينية الفعل cholinergic مثل التعرق والجوع والمذل paresthesias. وجدير بالذكر أن الأعراض الودية والكولينية الفعل تنجم عن تفعيل العصبونات الودية أكثر من تفعيل لب الكظر.

تشتمل علامات نقص سكر الدم على الشحوب والتعرق الغزير diaphoresis، ويزداد ضغط الدم وسرعة القلب، لكن هذه الموجودات ربما لا تكون مهيمنة.

قد تحدث على نحو مؤقت عيوب عصبية عابرة لكن الأذيات العصبية الدائمة نادرة. يعتقد أن أذية الدماغ ناجمة عن التأثيرات المثيرة لزيادة تحرر الغلوتامات وتشتمل على تفعيل poly-ADP ribose polymerase، وهو إنزيم يعمل طبيعياً في إصلاح الـ DNA، ويؤدي إلى عيب وظيفي عصبي وموت الخلية.

تشخيص نقص سكر الدم:

تظاهرات نقص سكر الدم لا نوعية، تتفاوت بين الأشخاص ويمكن أن تتغير من وقت إلى آخر في الشخص نفسه، وهي أيضاً عارضة: ولهذا - وعلى الرغم من أن القصة المرضية ذات أهمية جوهرية في الإيحاء باحتمال نقص سكر الدم - لا يمكن أن يبنى التشخيص على أساس الأعراض والعلامات بمفردهما، وفضلاً عن ذلك ينبغي ألا يبنى تشخيص نقص سكر الدم على أساس قياسات غلوكوز البلازما وحدها ما لم تكن أقل من الطبيعي على نحو لا يقبل الشك. ليس من الممكن تحديد تركيز غلوكوز بلازما محدد تحدث أعراض قلة السكر العصبي إذا ما كان التركيز أخفض منه، ولا تحدث إذا ما كان التركيز أعلى منه.

إن الأعراض تحدث عادة بتراكيز غلوكوز بلازمية أقل من ٣ملي مول/ل (٥٤ ملغ/دل)، لكنها قد تحدث بتراكيز أعلى في داء السكري سيئ الضبط، وتحدث فقط في مستويات منخفضة في داء السكري جيد الضبط، أو في الحالات الأخرى التي يحدث فيها نقص سكر دم متكرر مثل ورم الجزيرة.

عموماً تعد تراكيز الغلوكوز البلازمية الوريدية الأعلى من ٣,٩ملي مول/ل (٧٠ملغ/دل) بعد صيام ليلة كاملة طبيعية،

في حين تعد القيم بين ٣ و ٣،٩ملي مول/ل موحية بنقص سكر الدم، والقيم دون ٣ملي مول/ل (٥٤ ملغ/ل) مشخصة لنقص سكر الدم بعد الامتصاص (الصيامي).

ويبقى تشخيص نقص سكر الدم المعتمد على مثلث ويبل أكثر التشاخيص إقناعاً.

آليات نقص سكر الدم:

يشير نقص سكر الدم إلى أن معدل نفاد الغلوكوز من الدوران يفوق معدل تدفقه إليه، ويمكن أن ينجم ذلك عن نفاد الغلوكوز المفرط (استخدام مفرط، ضياع خارجي)، أو نقص تدفق الغلوكوز (عوز الإنتاج في غياب ورود غلوكوز خارجي المنشأ) أو عن كليهما معاً.

تشتمل الحالات التي يرافقها زيادة استخدام الغلوكوز على التمرين والحمل والخمج sepsis.

وقد يحدث الضياع الكلوي للغلوكوز بتراكيز بلازمية

١- نقص سكر الدم الصيامي:
أ- الأدوية: ● الإنسولين، والسلفونيل يوريا، والكحول على وجه الخصوص. ● البنتاميدين، والكينين. ● الساليسيلات والسلفوناميدات أحياناً. **ب- الأمراض الخطرة:** القصور الكبدي، قصور القلب، القصور الكلوي، الأخماج، السُغاب inanition. **ج- أعواز الهرمونات:** عوز الغلوكاغون والإيبينفرين، عوز هرمون النمو أو الكورتيزول أو كليهما. **د- فرط الإنسولين داخلي المنشأ:** × **اضطرابات خلية بيتا المعثكلية:** ● **ورمية:** الورم الجزيري . ● **غير ورمية:** محرضات إفراز خلية بيتا كالسلفونيل يوريا، نقص سكر الدم منيع الذات autoimmune. ● أضداد الإنسولين. ● أضداد مستقبل الإنسولين. ● أضداد خلية بيتا، إفراز هاجر للأنسولين. × **أورام الخلايا المعثكلية غير البائية.** × **نقص سكر الدم في سن الرضاع والطفولة.**
٢- نقص سكر الدم بعد الطعام (الارتكاسي):
أ- فرط الإنسولين داخلي المنشأ: ● أضداد الإنسولين. ● نقص سكر الدم المعثكلي المنشأ غير الورم الجزيري. **ب- الأعواز الولادية في إنزيمات استقلاب الكاربوهيدرات:** ●عدم تحمل الفركتوز الوراثي. ● الغلاكتوزمية galactosemia. **ج- أمراض أخرى:** ● نقص سكر الدم الغذائي . ● نقص سكر الدم مجهول السبب بعد الطعام (الوظيفي).
الجدول (٢) التصنيف السريري لنقص سكر الدم

طبيعية كما في البيلة السكرية الكلوية renal glycosuria والحمل.

ونظراً لمقدرة الكبد الطبيعية والكلية على زيادة إنتاج الغلوكوز عدة أضعاف فإن نقص سكر الدم نادراً ما ينجم عن نفاد الغلوكوز المفرط من الدوران فحسب، إنما ينجم نقص سكر الدم عن عيوب تنظيمية أو إنزيمية أو في الركائز.

تشتمل عيوب تنظيم الغلوكوز على إفراز الإنسولين المفرط أو عوز إفراز هرمونات التنظيم المضاد للغلوكوز. وقد تكون العيوب الإنزيمية في إنتاج الغلوكوز أولية أو تكون ناجمة عن مرض كبدي. تشتمل عيوب الركائز على فشل تحرك ركائز استحداث السكر أو استخدامها.

التصنيف السريري لنقص سكر الدم:

قد ينجم نقص سكر الدم ما بعد الامتصاص (أو الصيامي) عن الأدوية أو الأمراض الكبدية أو الكلوية أو الأخماج أو عوز الهرمونات أو أورام الخلايا المعثكلية غير البائية أو فرط الإنسولين داخلي المنشأ بما في ذلك أورام خلية بيتا المعثكلية، أو الاضطرابات الاستقلابية في سن الرضاع والطفولة.

نادراً ما ينجم نقص سكر الدم ما بعد الطعام (أو الارتكاسي) عن فرط الإنسولين داخلي المنشأ أو العيوب الإنزيمية الولادية، وقد يتلو جراحة المعدة وقد يكون مجهول السبب idiopathic.

يوضح الجدول رقم (٢) التصنيف السريري لنقص سكر الدم.

أسباب نقص سكر الدم الصيامي:

الأدوية: هي أكثر أسباب نقص سكر الدم شيوعاً.

يشتمل الجدول رقم (٣) على معظم الأدوية التي تسبب نقص سكر الدم على نحو مثبت أو مُفترض.

يثبط الإيثانول استحداث السكر ولا يثبط تحلل الغليكوجين. إن نقص سكر الدم السريري المحرض بالكحول يتلو عادة (نحو ٣٦ ساعة) تناوُل الشخص كمية متوسطة إلى كبيرة من الكحول والقليل من الطعام (أي نضوب

المرض المعالج	الدواء
مؤكدة established	
داء السكري	الإنسولين ومركبات السلفونيل يوريا
——	الكحول
الأخماج	pentamidine, quinine, sulfonamides, quinolones (gatifloxacin, ciprofloxacin, levofloxacin)
اضطرابات النظم	quinidine, disopyramide, cibenzoline
الألم	acetylsalicylic acid
مفترضة putative	
الأخماج	chloramphenicol, ketoconazole, oxytetracycline, ethionamide isoniazid
الألم	acetaminophen, indomethacin, propoxyphene, phenylbutazone
فرط شحميات الدم	clofibrate, bezafibrate
الحساسية	orphenadrine, diphenhydramine
قرحة المعدة	cimetidine, ranitidine
داء الصرع	phenytoin, gabapentin

الجدول (٣)

الغليكوجين)، وقد يكون نقص سكر الدم المحرض بالكحول مميتاً والغالب أنه يشفى إذا توفرت العناية الطبية الداعمة. يُعاير الإيثانول في الدم لكن مستوياته لا تتماشى مع نقص سكر الدم على نحو صحيح.

قد تؤدي الساليسيلات salicylates بجرعات كبيرة نسبياً (٤-٦غ) إلى نقص سكر الدم في الأطفال، ونادراً في الكهول.

وقد تؤدي مركبات السلفوناميد في أحوال نادرة إلى حدوث نقص سكر الدم بتحريضها إفراز الإنسولين. وهناك العديد من الأدوية التي تسبب نقص سكر الدم (أنظر الجدول رقم٣).

وتأتي الأمراض الخطرة في المرتبة الثانية بعد الأدوية في إحداثها نقص سكر الدم. منها نقص سكر الدم الكبدي المنشأ الذي يحدث على نحو شائع حين يكون تدمير الكبد سريعاً وجسيماً (التهاب الكبد السمي مثلاً)، كما يحدث نقص سكر الدم أحياناً في المصابين بقصور القلب الشديد وفي بعض المصابين بالقصور الكلوي، والأخماج سبب شائع نسبياً لنقص سكر الدم، وقد يحدث نقص سكر الدم في سياق السغاب.

واضطرابات تنظيم الغلوكوز الهرمونية المنشأ المؤدية إلى نقص سكر الدم غير شائعة، وهي تشتمل فرط الإنسولينية وأعواز هرمونات التنظيم المضاد للغلوكوز. ومع ذلك قد يحدث نقص سكر الدم بعد الامتصاص في مرضى مصابين بأعواز مزمنة لهذه الهرمونات ولاسيما في فترة الرضاع والطفولة.

يحدث أحياناً نقص سكر دم بعد الامتصاص (صيامي) في سياق أورام الخلايا غير الجزيرية.

ومعظم هذه الأورام أورام ميزانشيمية خلف الصفاق retroperitoneal أو داخل البطن أو الصدر، وهي تتميز ببطء نموها على الرغم من خبثها. تشتمل الأورام الظهارية التي تسبب نقص سكر الدم على أورام الكبد أو كارسينوما المعدة أو قشر الكظر وأورام الكارسينوئيد. ويكون فرط إنتاج IGF-II سبب نقص سكر الدم عند معظم المرضى.

فرط إنسولين الدم داخلي المنشأ endogenous hyperinsulinemia:

ينجم نقص سكر الدم المرتبط بفرط إفراز الإنسولين داخلي المنشأ عن اضطرابات خلية بيتا المعثكلية الأولية وخاصة ورم خلية بيتا أو الورم الجزيري، وأحياناً الورم الجزيري المتعدد multiple insulinomas.

قد ينجم عن الاضطراب الوظيفي في خلية بيتا - مع ضخامة الخلية أو فرط تنسجها أو من دون ذلك - فرط إنسولين الدم داخلي المنشأ عند الأطفال وأحياناً عند الكهول.

كما قد يحدث نقص سكر الدم نتيجة تناول محرضات إفراز خلية بيتا كمركبات السلفونيل يوريا.

إن المظهر الفيزيولوجي المرضي البارز لفرط إنسولين الدم داخلي المنشأ هو عدم وصول إفراز الإنسولين إلى مستويات منخفضة جداً في أثناء نقص سكر الدم.

التشخيص: يجب لتشخيص فرط إنسولين الدم داخلي المنشأ - بما فيه الناجم عن الورم الجزيري - وجود نقص سكر دم صيامي (مثلث ويبل) مع وجود تراكيز إنسولين مرتفعة على نحو غير متناسب، وتركيز غلوكوز بلازمي أقل من ٥٤ملغ/دل مع معايرة التراكيز البلازمية لكل من الإنسولين والببتيدC وطليعة الإنسولين.

إذا لم تظهر هذه المعايير خلال زيارات المريض الخارجية يصبح من الضروري إدخال المريض إلى المستشفى للقيام بصيام تشخيصي مديد إذا ما كانت الشبهة السريرية قوية.

وإن سلبية الاختبارات بعد الصيام المديد تجعل تشخيص الورم الجزيري بعيد الاحتمال.

تقليدياً، إن عدم حدوث نقص سكر دم بعد ٧٢ ساعة من الصيام أمر مطلوب لدعم نتيجة سلبية الاختبار. يتم عادة إثبات وجود الورم الجزيري بعد صيام ٢٤ ساعة إذ ينقص سكر الدم في نحو ثلثي المصابين، وتصل النسبة إلى ٩٠ أو ربما ١٠٠٪ بعد صيام ٤٨ ساعة.

وإضافة إلى معايرات غلوكوز البلازما والإنسولين والببتيد C وطليعة الإنسولين ينبغي تقصي السلفونيل يوريا في المصل، وكذلك محرضات إفراز الإنسولين الأخرى (ريباغلينيد وناتاغلينيد) وحين حدوث نقص سكر الدم.

التشخيص التفريقي: توجد التراكيز المرتفعة غير المتناسبة من الإنسولين والببتيد C وطليعة الإنسولين في المصابين بالورم الجزيري وبعض اضطرابات خلية بيتا الأخرى بما فيها فرط الإنسولينية الولادي.

ينجم عن تناول مركبات السلفونيل يوريا والمحرضات الأخرى ظهور المعطيات المخبرية نفسها، لكن لحسن الحظ هذه المركبات قابلة للمعايرة.

يؤدي إعطاء الإنسولين الخارجي المنشأ إلى حدوث ارتفاع مستويات الإنسولين مع تثبيط مستويات الببتيد C وطليعة الإنسولين.

تسبب أضداد الإنسولين نقص سكر الدم في أثناء الانتقال من حالة بعد الطعام إلى حالة بعد الامتصاص: لأن الإنسولين (المفرز استجابة للوجبة المبكرة والارتباط

بالأضداد) ينفصل ببطء عن الأضداد ويسبب فرط إنسولينية نسبياً. وتكون تراكيز الإنسولين الكلي والحر مرتفعة على نحو غير متناسب.

ورم الجزيرة insulinoma:

هو أكثر أسباب نقص سكر الدم الناجم عن فرط الإنسولين داخلي المنشأ شيوعاً عند الكهول.

تبلغ نسبة حدوثه نحو حالة من بين كل ٢٥٠٠٠٠ مريض سنوياً. ونظراً لأن ٩٠٪ من أورام الجزيرة سليمة فإنها تعد عموماً السبب القابل للعلاج من بين أسباب نقص سكر الدم المميت.

قد تكون أورام الجزيرة فرادية أو جزءاً من متلازمة الأورام الغدية المتعددة ذات الوراثة الجسدية السائدة MEN1 (فرط الدريقية الأولي، أورام الجزيرة غير المقتصرة على ورم الجزيرة، وأورام النخامى).

الإنسولينومات الوحيدة هي القاعدة في الأورام الفرادية في حين تكون الإنسولينومات المتعددة شائعة في MEN1.

تقع أورام الجزيرة ضمن مادة المعثكلة على نحو دائم تقريباً، وهي صغيرة الحجم عادة؛ لذا فإنها تلفت الانتباه بسبب إحداثها نقص سكر الدم لا بسبب تأثيرات كتلة الورم.

يوضح الجدول رقم ٤ أكثر الأعراض شيوعاً في المصابين بورم الجزيرة:

لا بد عند ثبوت المعطيات السريرية والكيميائية الحيوية لورم الجزيرة من تحديد موضع الورم.

ويكشف التصوير المقطعي المحوسب ٧٠-٨٠٪ من الأورام تقريباً، في حين يكشف التصوير بالرنين المغنطيسي نحو ٨٥٪ ، كما يمكن لهاتين التقنيتين أن تكشفا نحو ١٠٪ من نقائل أورام الجزيرة الخبيثة.

قد يكشف التصوير بالأمواج فوق الصوتية عبر التنظير الباطن أوراماً عديدة، لكن حساسية التصوير بالأمواج فوق الصوتية عبر التنظير endoscopic ultrasound تبلغ نحو ٩٠٪.

المعالجة: الاستئصال الجراحي لورم الجزيرة المفرد شافٍ عموماً. وتشتمل المعالجة الدوائية للأورام غير القابلة للاستئصال على الديازوكسيد diazoxide ومماثل السوماتوستاتين octreotide.

ليس لدى معظم الأطفال واليافعين المصابين بنقص سكر الدم بفرط الإنسولين ورم جزيرة متميز. وفيما يلي أسباب نقص سكر الدم المرتبط بفرط الإنسولين داخلي المنشأ عند الأطفال.

نقص سكر الدم في سن الرضاع والطفولة:

تشتمل أسباب نقص سكر الدم في سن الرضاع والطفولة على عدم تحمل الصيام العابر، وفرط الإنسولينية، والعيوب الإنزيمية في استقلاب الكاربوهيدرات أو البروتين أو الدسم.

كما قد ينجم نقص سكر الدم عند الأطفال عن الآليات نفسها في الكهول التي تشتمل على الأدوية والأمراض الخطرة.

يوضح الجدول رقم ٥ أسباب نقص سكر الدم في سن الرضاع والطفولة:

نقص سكر الدم الوليدي neonatal hypoglycemia:

تتضمن العلامات التي تتماشى مع نقص السكر عند الرضع انقطاع النفس apnea، ونوب زراق، ونقص الحرارة، ونقص التوتر hypotonia، وقلة الرضاعة أو الإطعام. إضافة إلى تغيرات مستوى الوعي (الهيوجية irritability، والوسن lethargy، والذهول stupor) والرعاش والاختلاج والسبات.

لم يزل تعريف نقص سكر الدم عند الولدان مثار جدل، وقد اقترحت تراكيز غلوكوز بلازمية تراوح بين ٤٠ و٥٠ ملغ/دل كحد تعريفي.

فرط الإنسولينية الولادي congenital hyperinsulinism:

على النقيض من أسباب نقص سكر الدم الوليدي مع

نسبة الحدوث (٪)	الأعراض
٨٥	مزيج متنوع من الشفع وشواش الرؤية والتعرق والخفقان والضعف
٨٠	تخليط السلوك أو اضطرابه
٣٥	نساوة amnesia أو فقد الوعي
١٢	نوب الصرع الكبير

الجدول (٤)

عدم التحمل العابر للصيام
عدم التحمل العابر للصيام الولدان ناقصو الوزن، قصور النخامى، نقص تصنع الكظر، فرط تصنع الكظر الولادي، نقص سكر الدم الكيتوني في الأطفال.
فرط الإنسولينية
فرط الإنسولينية • أطفال الأمهات السكريات. • الأدوية الأمومية مثل: sulfonylurea، β_2-adrenergic agonist. • ورم الجزيرة insulinoma، فرط الإنسولينية الولادي. • متفرقات: عدم التوافق Rh، تبديل الدم، الكرب حول الولادة، متلازمة بيكويث - ويدمان Beckwith-Wiedemann .
أعطاب الإنزيمات
استقلاب الكاربوهيدرات: أدواء خزن الغليكوجين، عوز إنزيم إنشاء الغليكوجين، عوز استقلاب الفركتوز، والغالاكتوز deficiency; galactose-1-phosphate uridyltransferase deficiency **استقلاب البروتين:** عوز إنزيم α-keto acid dehydrogenase complex **استقلاب الدسم:** عيوب أكسدة الحموض الدهنية، عوز إنشاء الكيتون fatty acid oxidation defects. and the ketogenesis sequence.
الجدول (٥)

فرط الإنسولينية العابر، فإن فرط الإنسولينية الولادي (أو نقص سكر الدم الدائم مفرط الإنسولين في سن الرضاع) قد يستمر منذ فترة الولادة أو يصبح ظاهراً سريرياً في السنة الأولى من العمر.

من النادر وجود ورم جزيري خفي في هذه الفئة العمرية، على الرغم من أن أورام الجزيرة قد كشفت عند بعض الأطفال الذين حدث لديهم نقص سكر الدم بفرط الإنسولين بعد السنة الأولى من العمر.

فرط الإنسولينية الولادي هو أكثر أسباب نقص سكر الدم غير العابر عند الولدان شيوعاً، ويحدث في نحو ١ من كل ٥٠٠٠٠ وليد حي. يورث هذا المرض وراثة جسدية صاغرة وينجم عن طفرات تصيب الجينات التي ترمز قنوات البوتاسيوم الحساسة لـATP (K_{ATP})، والتي تؤدي في النهاية إلى إفراز الإنسولين على الرغم من مستويات الغلوكوز المنخفضة.

يعالج فرط الإنسولينية الولادي في البدء معالجة طبية تشتمل على إعطاء الغلوكوز والإطعام المتكرر واستعمال الديازوكسيد diazoxide وoctreotide وglucagon على أمل تحسن نقص سكر الدم مع مرور الوقت؛ لأن لقطع المعثكلة الجزئي (الذي قد يكون ضرورياً) مخاطر حدوث الداء السكري بنسبة عالية.

نقص سكر الدم بعد الطعام (الارتكاسي) postprandial (reactive) hypoglycemia:

يحدث هذا النمط من نقص سكر الدم حصراً بعد الوجبات، ونموذجياً ضمن ٤ ساعات من تناول الطعام.

قد تؤدي بعض الاضطرابات التي تسبب نقص سكر دم صيامياً إلى نقص سكر دم يكشف بعد الوجبة أيضاً، ومع ذلك المقاربة التشخيصية والعلاجية في هؤلاء المرضى هي مقاربة نقص سكر الدم الصيامي.

يحدث نقص سكر الدم بعد الطعام في الأشخاص الذين أجريت لهم جراحة معدية، وهي تؤدي إلى سرعة تحرك الطعام نحو المعى الدقيق، ويعتقد أن نقص سكر الدم ناجم

عن فرط إنسولين الدم المبكر التالي للزيادة السريعة في غلوكوز الدم وتعزيز إفراز الأنكريتينات incretins المعوية مثل glucagon-like peptide-1 (GLP-1) مقترناً بتثبيط إفراز الغلوكاغون بوساطة GLP-1. يحدث نقص سكر الدم بعد ١,٥-٣ ساعات من تناول الطعام.

ينبغي **التفريق** بين أعراض نقص سكر الدم و أعراض متلازمة الإغراق **dumping syndrome** (الشعور بالامتلاء، غثيان وضعف) التي تحدث بعد أقل من ساعة من تناول الطعام.

يحدث نقص سكر الدم بعد الطعام في المصابين بنقص سكر الدم منيع الذات الناجم عن ضد الإنسولين أو المصابين بنقص سكر الدم المعثكلي المنشأ غير ورم الجزيرة مع عملية مجازة معدية سابقة أو من دون ذلك، إضافة إلى المصابين بعدم تحمل الفركتوز الوراثي أو الغالاكتوزيميا. وهذه الاضطرابات نادرة.

ويتطلب التشخيص توثيق وجود أعراض مرتبطة بتركيز غلوكوز بلازمي منخفض بعد وجبة مختلطة وزوال هذه الأعراض حالما ترتفع تراكيز الغلوكوز (مثلث ويبل).

يُنصح المصابون بنقص سكر الدم بعد الطعامي بتناول حميات منخفضة المحتوى من الكاربوهيدرات وعالية المحتوى من البروتين، كما ينصحون بتكرار وجبات الطعام وتجنب السكريات البسيطة.

معالجة نقص سكر الدم بعد الامتصاص (الصيامي):

إن الدماغ سريع التأثر بنقص سكر الدم المديد: لذا ينبغي رفع تراكيز الغلوكوز إلى المستوى الطبيعي بأقصى سرعة ممكنة، ويجب اتخاذ الاحتياطات لتجنب تكرار نقص سكر الدم.

لا يحتاج نقص سكر الدم بعد الطعام إلى معالجة إسعافية، وغالباً ما يكون محدوداً ذاتياً، لكن نقص سكر الدم الصيامي - وهو اضطراب مستمر ودائم - يتطلب معالجة مستمرة وطويلة الأمد. وينبغي حدوث التحسن السريري في الحالات الإسعافية في غضون ١٥-٢٠ دقيقة بعد ارتفاع مستويات الغلوكوز والمحافظة عليها شريطة عدم حدوث أذية دماغية. وإذا كان هناك استجابة أولية فإن مراقبة الغلوكوز ضرورية لضمان المحافظة على تركيز غلوكوز البلازما.

تتطلب المعالجة النهائية لنقص سكر الدم الصيامي تصحيح الخلل المستبطن كلما كان ذلك ممكناً؛ وحين لا يكون ذلك ممكناً ينبغي إعطاء الغلوكوز خارجي المنشأ، أو إنتاج الغلوكوز داخلي المنشأ للحد من استخدام الغلوكوز من قبل النسج ما عدا الدماغ.

نقص سكر الدم العلاجي المنشأ محدد بمدة تأثير الدواء المتهم، وينبغي التوقف عن استعمال الدواء (ولو مؤقتاً) في حين تستمر المحافظة على مستوى غلوكوز البلازما ريثما ينتهي تأثير ذلك الدواء، وتعدل الأنظمة العلاجية بعدئذ على نحو يسمح بعدم تكرار نقص سكر الدم.

ونقص سكر الدم الصيامي المرتبط بفرط الإنسولين داخلي المنشأ قابل للشفاء باستئصال ورم الجزيرة جراحياً. وإن لم يكن ذلك ممكناً بسبب وجود أورام متعددة أو نقائل، أو حين غياب آفة قابلة للتحديد يفيد الديازوكسيد أحياناً لأنه يرفع (بجرعة ١٠٠-٨٠٠ ملغ/يوم للكهول أو ٥-٣٠ ملغ/كغ/ يوم للأطفال) تركيز غلوكوز البلازما بتثبيطه إفراز الإنسولين، والديازوكسيد خافض ضغط قوي حين يعطى وريدياً بسرعة، ولكن تأثيره الخافض للضغط هذا أقل حين يعطى فموياً أو بالتسريب الوريدي البطيء، فإن هبوط الضغط محدد بالجرعة وقصير الأجل، ويبدو أن جرعة فموية بمقدار ٧ ملغ/كغ آمنة من هذه الناحية.

تشتمل المعالجات الأخرى على الـ octreotide وضادات قناة الكلسيوم.

وعلاج نقص سكر الدم الذي يرافقه أورام الخلايا غير خلية بيتا يشتمل على مقاربات دوائية أو جراحية أو شعاعية للورم. يصحح نقص سكر الدم الناجم عن عوز الغلوكورتيكوئيدات بالمعالجة المعيضة المناسبة.

ويعالج نقص سكر الدم الناجم عن السغاب أو قصور الكبد أو قصور الكلى أو قصور القلب أو الأخماج بإجراءات قصيرة الأجل، ومعالجة المرض المستبطن كلما كان ذلك ممكناً.

اضطرابات استقلاب الشحميات

نبيل عسة

فيزيولوجيا الشحميات:

الشحميات **lipids** جزيئات كارهة للماء hydrophobic، أي إنها غير ذوابة في الماء أو ذوابة بالحد الأدنى.

توجد الشحميات في أغشية الخلايا حيث تحافظ على التكامل الخلوي وتسمح للهيولى بالتحاوز compartmentalization ضمن العُضيات organelles النوعية.

تعمل الشحميات بوصفها مصدراً رئيساً للمغذيات المخزنة (ثلاثي الغليسريد)، وطلائع للستيروئيدات الكظرية والقندية gonadal والحموض الصفراوية (الكولستيرول)، ورسلاً داخل الخلايا وخارجها (البروستاغلاندينات والفوسفاتيديل إينوزيتول).

تعمل البروتينات الشحمية lipoproteins بوصفها حاملاً لنقل معقدات الشحميات في الدم كمعقدات ذوابة في الماء وبغية سوق الشحميات إلى الخلايا.

تصنيف الشحميات:

تصنف الشحميات إلى بسيطة ومعقدة وسكرية وفوسفرية...إلخ، إلا أنه سيستعرض هنا ما يتعلق بالبحث فقط.

١- الحموض الدهنية fatty acids: تختلف الحموض الدهنية في طولها وعدد الروابط المضاعفة فيها ومواضع هذه الروابط .تفتقد الحموض الدهنية المشبعة saturated للروابط في حين تحتوي الحموض اللا مشبعة على رباط مضاعف أو أكثر. تدعى الحموض الدهنية التي تحتوي رباطاً واحداً الحموض وحيدة اللا إشباع في حين تدعى التي تحتوي أكثر من رباط مضاعف الحموض متعددة اللا إشباع.

الحموض الدهنية هي مصدر الطاقة المتاح بسهولة وسرعة.

تؤستر الحموض الدهنية في النسج لجزيئات عضوية أخرى بغية تشكيل شحميات معقدة كثلاثيات الغليسريد مثلاً. وفي الدم يمكنها أن تنقل على البروتينات الشحمية بشكل شحميات معقدة، أو يمكن أن تنقل في حالة غير مؤسترة بشكل حموض دهنية حرة ترتبط بالألبومين.

٢- الكولستيرول cholesterol: للكولستيرول شأن مهم جداً بوصفه مكوناً رئيساً لأغشية الخلايا وطليعة للهرمونات الستيروئيدية (الهرمونات الكظرية والقندية)، كما أنه طليعة الحموض الصفراوية التي تتشكل في الكبد وتخزن في المرارة وتفرغ في الأمعاء حيث تسهم في امتصاص الدسم. وفضلاً عن ذلك يعد الكولستيرول طليعة للفيتامين D.

يتوزع الكولستيرول في كل خلايا الجسم وهو مكون مهم من مكونات البروتينات الشحمية.

ويكون نحو ثلثي الكولستيرول في الدم مؤستراً.

٣- ثلاثيات الغليسريد triglycerides أو الغليسرولات ثلاثية الأسيل: تتألف من ثلاثة جزيئات حموض دهنية تؤستر مع جزيء غليسيرول.

تخزن ثلاثيات الغليسريد على شكل قطيرات شحمية كبيرة في النسيج الشحمي. كما أنها تنقل أيضاً بوصفها مكوناً لبعض البروتينات الشحمية.

استقلاب الشحميات القوتية:

يبدأ هضم الدسم القوتية في المعدة ويستمر في الأمعاء الدقيقة الدانية. تحلمه ثلاثيات الغليسريد إلى حموض دهنية حرة وكمية قليلة من وحيدات وثنائيات الغلسريد، في حين تحلمه إسترات الكولستريل إلى كولستيرول حر وتتحول البروتينات الفوسفورية على نحو رئيس إلى ليزوليسيثين lysolecithin.

تُقبط الحموض طويلة السلسلة على نحو رئيس من قبل الخلايا المعوية في العفج والصائم الداني وتعاد أسترتها لثلاثيات غليسريد وتستعمل في الإنشاء الحيوي للبروتينات الشحمية.

تمتص الحموض الدهنية متوسطة السلسلة (عشرة كربون أو أقل) وتدخل الدوران البابي من دون أسترة وتصفى مباشرة من الدم بوساطة الكبد.

استقلاب ثلاثي الغليسريد والحموض الدهنية الحرة:

تتحرر الحموض الدهنية الحرة من ثلاثيات الغليسريد والدقائق الكيلوسية والبروتينات الشحمية وضيعة الكثافة VLDLs بفعل ليباز البروتين الشحمي LPL.

في النسيج الشحمي تحرض التراكيز العالية من الغلوكوز والأنسولين تحول الحموض الدهنية الحرة إلى ثلاثي غليسريد بغية التخزين.

تحرر الحموض الدهنية من النسيج الشحمي:

تتحرر الحموض الدهنية الحرة والغليسرول من مخازن ثلاثي غليسريد الشحوم في شروط فيزيولزجية مختلفة تشتمل على الكرب والتمارين والصيام وداء السكري غير

المضبوط. ترتبط الحموض الدهنية الحرة المتحررة بالألبومين وتدور في البلازما.

واعتماداً على الحالة الاستقلابية تلتقط الحموض الدهنية الحرة من قبل الكبد ويعاد استخدامها لإنشاء السكر ثلاثي الغليسريد والشحميات الفوسفورية (التي تصدر إلى VLDL) أو تؤكسد إلى ثاني أكسيد الكربون أو تتحول إلى أجسام كيتونية.

الإنشاء الحيوي للحموض الدهنية:

في الشروط الطبيعية يزود القوت بما يكفي من الحموض الدهنية من خلال هضم الدسم.

من ناحية ثانية تنبه زيادة معدل كاربوهيدرات/دسم إنشاء الحموض من قبل الكبد والنسيج الشحمي. تنشأ الحموض الدهنية بدءاً من وحدتي كاربون من acetyl-CoA.

قد يفي إنشاء الحمض الدهني بمعظم احتياجات الجسم، ولكن الجسم لا يستطيع إنشاء بعض الحموض الضرورية ولا بد للشخص من تناولها مع القوت.

الإنشاء الحيوي للكولستيرول:

يأتي الكولستيرول من القوت أو يُنشأ من قبل الخلايا.

إن مصدر جميع الكولستيرول القوتي حيواني ولا تنتج النباتات الكولستيرول. وهو ينتج في العديد من النسج كالكبد والجلد والأمعاء والأقناد والكظرين والدماغ.

يبدأ الإنشاء الحيوي للكولسيترول من الأسيتات، تشتمل الخطوة الرئيسة والمهمة في تنظيم الإنشاء الحيوي للكولستيرول على إنزيم HMG-CoA reductase. فالمثبطات التنافسية لهذا الإنزيم (الستاتينات) تنقص الإنشاء الحيوي للكولستيرول وتخفض مستويات كولستيرول البلازما.

لا يمكن إطراح الكولستيرول أو التخلص منه بتقويضه إلى ثاني أكسيد الكربون والماء. لذا لا بد أن يطرح إما بشكل كولستيرول حر في الصفراء وإما يتحول إلى حموض صفراوية ويفرز إلى داخل الأمعاء. يُعاد امتصاص نحو ٥٠٪ من كمية الكولستيرول الداخل إلى الأمعاء وتدخل الدوران البابي حيث تتلقفها الكبد، أما الباقي فيطرح في البراز.

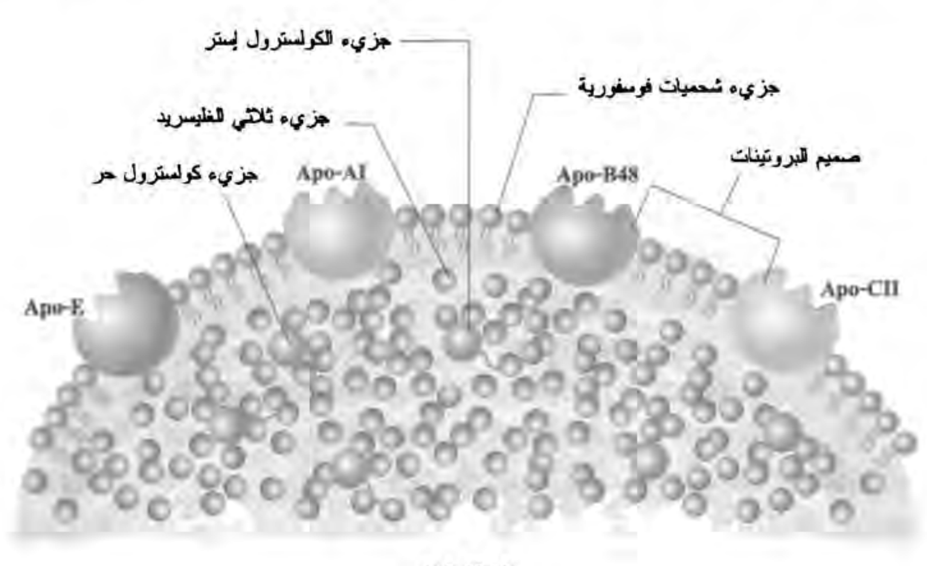
البروتينات الشحمية البلازمية:

إن الشحميات غير ذوابة في الماء نسبياً لذا تنقل برفقة البروتينات، أي على شكل بروتينات شحمية. تعمل البروتينات الشحمية lipoproteins بوصفها حوامل أو مطايا لنقل الشحميات في الدم على شكل معقد ذواب من الشحميات والبروتينات.

تشتمل الشحميات على ثلاثي الغليسريدات وإسترات الكولستيرول والكولستيرول الحر والشحميات الفوسفورية phospholipids.

البروتينات الشحمية هي جسيمات كروية تتكون من لب مكون من شحميات كارهة للماء (ثلاثيات الغليسريد وإسترات الكولستيرول) وطبقة سطحية ذات مكونات أكثر حباً للماء (مسترطبة hydrophilic)، أي البروتين والكولستيرول الحر والشحميات الفوسفورية.

يوجد على سطح الجسيمات اثنا عشر جزيئاً بروتينياً مختلفاً تدعى صمائم (جمع صميم)، البروتينات الشحمية apolipoproteins تحدد مصير البروتينات الشحمية وقد أعطي كلٌ منها تسمية اعتمدت على الأحرف الأبجدية.



الشكل (١)

واعتماداً على التنبيذ الفائق للبلازما حُدّدت أربع زمر رئيسة من البروتينات الشحمية وهي:

١- الدقائق الكيلوسية chylomicrons:

هي أكبر البروتينات الشحمية البلازمية، تطفو مباشرة بعد التنبيذ الفائق للبلازما.

تكون الشحميات نحو ٩٨٪-٩٩٪ من الدقائق الكيلوسية (٥٨٪-٩٥٪ ثلاثي غليسريد) في حين يشكل البروتين النسبة المتبقية (الشكل ١).

تتحول الحموض الدهنية الحرة ووحيدات الغليسريدات الملتقطة من قبل الخلايا المعوية إلى ثلاثي غليسريد في الشبكة الهيولية الباطنة. يستعمل ثلاثي الغليسريد والشحميات الفوسفورية والكولستيرول (الممتص أو المصطنع من قبل الخلايا المعوية) في تشكيل الدقائق الكيلوسية في جهاز غولجي، ومن هناك تدخل الدقائق الكيلوسية اللمف المساريقي ثم تكمل طريقها عبر القناة اللمفية الصدرية إلى الدوران.

المصير الاستقلابي: في الدوران يحفز إنزيم ليباز البروتين الشحمي LPL تحرر الحموض الدهنية الحرة من ثلاثي غليسريد الدقائق الكيلوسية ويحولها إلى بقايا دقائق كيلوسية فقيرة بثلاثي الغليسريد غنية بالكولستيرول.

ولإنزيم الليباز الكبدي شأن في التحضير النهائي لقبط بقايا الدقائق الكيلوسية من قبل الكبد وتصفيتها من البلازما.

٢- البروتينات الشحمية وضيعة الكثافة VLDLs:

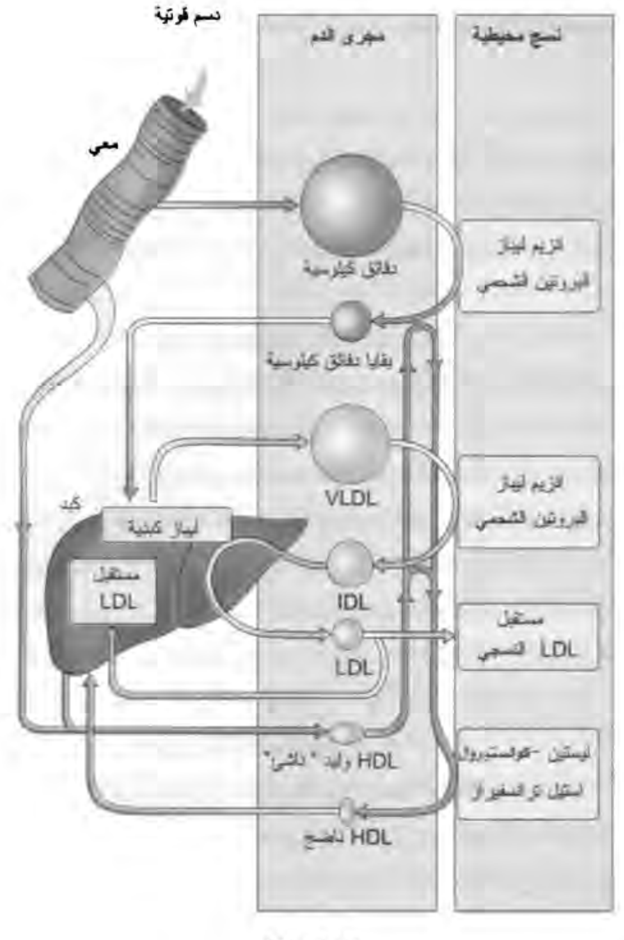
هي جسيمات تقيس نحو ٣٠٠-٧٠٠ أنغستروم قطراً.

تتكون الـ VLDLs من ٨٥-٩٠٪ من الشحميات (نحو ٥٥٪ ثلاثي غليسريد و٢٠٪ كولستيرول و١٥٪ شحميات فوسفورية) و١٠-١٥٪ بروتين.

إن الصميم المميز لـ VLDLs هو Apo- B100 وهو الشكل الكبدي لـ Apo-B. تحتوي VLDLs أيضاً على صمائم أخرى هي Apo-E و Apo-C. تنشأ الـ VLDLs من الكبد ويتنبه إنتاجها بزيادة سوق الحموض الدهنية الحرة إلى الخلايا الكبدية.

المصير الاستقلابي: تتحلمه ثلاثيات الغليسريد VLDL بفعل تأثيرات ليباز البروتين الشحمي LPL والليباز الكبدي وتتحول إلى جسيمات أصغر فأصغر وتصبح أكثر غنى بالكولستيرول.

يسمى منتج تقويض VLDL بالبروتين الشحمي متوسط الكثافة IDL الذي يتحول إلى LDL بوساطة LPL والليباز



الشكل (٢)

الكبدي. يعد IDL من بقايا VLDL وهو بروتين شحمي معصِّد (الشكل ٢).

٣- البروتينات الشحمية خفيضة الكثافة low-density lipoproteins:

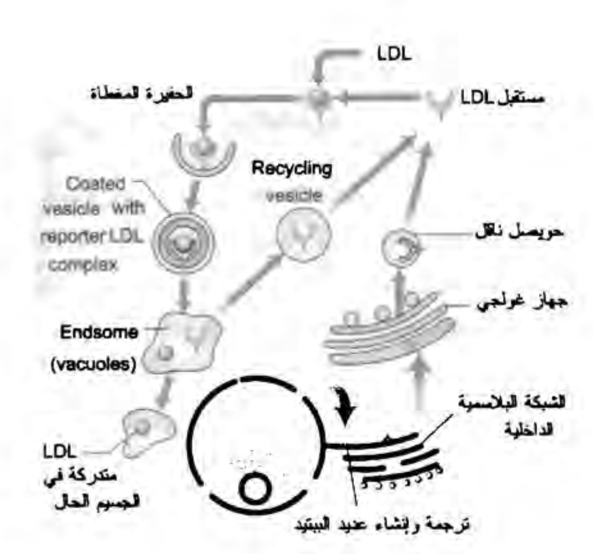
هي البروتينات الشحمية الرئيسية الحاملة للكولستيرول في البلازما حيث يوجد نحو ٧٠٪ من الكولسترول البلازمي الكلي في LDL.

تتكون LDLs من ٧٥٪ شحميات (٣٥٪ إستر كولستريل و١٠٪ كولستيرول حر و١٠٪ ثلاثي غليسريد و٢٠٪ شحميات فوسفورية) و٢٥٪ بروتين.

apo-B100 هو صميم البروتين الأساس في هذه الجسيمات مع وجود كميات قليلة من apo-E.

إن LDLs هي المنتج النهائي لحلمهة VLDLs المتواسطة بالليباز الكبدي.

المصير الاستقلابي: تقبط الخلايا الكبدية ٧٥٪ من LDL في حين تقبط النسج الأخرى الكميات المتبقية. وتعد LDLs معصدة.



الشكل (٣)

دور كولستيرول البروتين الشحمي في الاستقلاب الخلوي:
للكولستيرول المقبوط من قبل الكبد عدة مصائر، فهو يسهم في الإنشاء الحيوي للغشاء الخلوي وفي الإنشاء الحيوي للـ VLDL ويطرح بشكل كولستيرول في الصفراء ويتحول لحموض صفراوية. يستعمل الكولستيرول أيضاً كطليعة لإنتاج الهرمونات الستيروئيدية في الكظرين والمبيضين والخصيتين.

ويستعمل الكولستيرول في النسج المحيطية في الإنشاء الحيوي للغشاء الخلوي بغية ترميم الخلية وتنميها.

٤- البروتينات الشحمية عالية الكثافة (HDLs) high-density lipoproteins:

هي جسيمات صغيرة تحتوي على نحو ٥٠٪ شحميات (٢٥٪ شحميات فوسفورية و١٥٪ إستر كولستريل و٥٪ كولستيرول حر و٥٪ ثلاثي غليسريد) و٥٠٪ بروتين.

تنشأ HDLs من ثلاثة مصادر رئيسة:

أ- تفرز الكبد شحماً فوسفورياً يدعى HDL الوليد nascent.

ب- تُنشئ الأمعاء مباشرة جزيئاً صغيراً من HDL.

ج- تشتق HDLs من مواد سطحية (شحم فوسفوري و Apo-AI) تتأتى من الدقائق الكيلوسية والـ VLDLs خلال تحلل الدهن.

تعمل HDLs على إعادة توزيع الشحميات بين البروتينات الشحمية والخلايا بعملية تسمى النقل المعكوس للكولستيرول reverse cholesterol transport. تكتسب HDLs الكولستيرول من الخلايا وتنقله إلى الكبد لإطراحه أو إلى الخلايا المحتاجة إلى الكولستيرول.

ولجسيمات HDLs شأن كبير مضاد للتصلب العصيدي.

صمائم البروتينات الشحمية الرئيسة:

١- Apo-B: يوجد **شكلان** من Apo-B في البلازما وهما Apo-B100 وApo-B48، وهما يشتقان من جين مفرد يتوضع على الذراع القصيرة للصبغي ٢.

إن Apo-B هو المسؤول عن معظم التصفية المتواسطة بمستقبلات لـ VLDL وIDL.

٢- Apo-E: للـ Apo-E شأن مهم في تقرير المصير الاستقلابي لأصناف عديدة من البروتينات الشحمية وهو ذو شأن كبير في استقلاب الكولستيرول. ويبدو أن له شأناً في إمراضية مرض ألزهايمر.

٣- Apo-A1: ينشأ Apao-A1 في الكبد والأمعاء وهو من مكونات الدقائق الكيلوسية والـ HDL. يفعّل Apo-A1 إنزيم lecithin- cholesterol acyltransferase (LCAT) الذي يؤستر الكولسترول الحر على جسيمات HDL.

يوصف Apo-A1 بأنه مضاد للتصلب العصيدي وهو ضروري لإنتاج HDL.

٤- apolipoprotein AII: ينشأ Apo-AII على نحو رئيس في الكبد، وله شأن في تفعيل الليباز الكبدية وتثبيط LCAT.

٥- apolipoprotein AV: ينشأ Apo-AV في الكبد وله تأثيرات عميقة في مستويات ثلاثيات غليسريد البلازما. Apo-AV مفعل قوي لتحلل الشحم المتواسط بـ LPL.

٦- عائلة apo-C: وتشتمل على Apo-CI وApo-CII و Apo-CIII.

تنشأ في الكبد على نحو رئيس وهي تنظم استقلاب ثلاثيات الغليسريد.

مستقبلات البروتين الشحمي:

١- مستقبل البروتين الشحمي خفيض الكثافة LDL:

تُضبط مستويات الكولستيرول في الدم عبر سبيل مستقبل LDL بشكل رئيس، وتكمن وظيفته في قبطه LDL وبقايا الدقائق الكيلوسية وVLDL وبقايا VLDL و IDL و HDL_1.

ينظم عدد مستقبلات LDL على سطح الخلية على نحو محكم.

٢- مستقبل البروتين الشحمي وضيع الكثافة:

يربط مستقبل VLDL البروتينات الشحمية المحتوية على Apo-E. تكمن وظيفة مستقبل VLDL الرئيسة في سوق البروتينات الشحمية الغنية بثلاثي الغليسريد إلى النسج الهدفية.

الإنزيمات والبروتينات الناقلة المسؤولة عن استقلاب البروتينات الشحمية:

١- إنزيم ليباز البروتين الشحمي lipoprotein lipase (LPL):

هو بروتين يطصنع في الخلايا الشحمية وخلايا العضل الهيكلي وعضلة القلب والبلاعم، وبعد إفرازه ينتقل إلى سطح الخلايا البطانية الشعيرية لهذه النسج. يتفاعل مع الدقائق الكيلوسية والـ VLDL في الدوران ليحرر الحموض الدهنية الحرة بغية استعمالها من قبل النسج.

٢- إنزيم اللبياز الكبدي hepatic lipase:

هو ليباز فوسفوري ينشأ على نحو رئيس في الخلايا الكبدية. لهذا الإنزيم تأثيرات متعددة في استقلاب البروتينات الشحمية.

تؤدي أعواز اللبياز الكبدي إلى أنماط متنوعة من تغيرات البروتين الشحمي، وتشتمل على تراكم بقايا البروتينات الشحمية و IDL و HDL_2 .

٣- إنزيم lecithin- cholesterol acyltransferase:

يدور LCAT بالترافق مع HDL في البلازما ويعمل على أسترة الكولستيرول الحر. إن معظم إسترات الكولستيرول في البروتينات الشحمية البلازمية متشكلة بوساطة فعل LCAT.

٤- إنزيم cholesteryl ester transfer protein (CETP):

ينقل هذا الإنزيم إسترات الكولستريل من HDL إلى VLDL وIDL وبقايا البروتينات الشحمية.

وبالمقابل ينقل ثلاثي الغليسريد الناتج من هذه البروتينات الشحمية إلى HDL.

فرط شحميات الدم وخلل شحميات الدم:

تختلف مستويات شحميات الدم بين الأشخاص تبعاً لعوامل جينية وقوتية. فمثلاً، تبلغ تراكيز الكولستيرول الوسطية في الرجال في أمريكا ٢٠٢ ملغ/دل في حين تبلغ في الرجال في الصين ١٦٥ ملغ/دل. من ناحية ثانية تشير معظم الدراسات إلى أن مستويات الكولستيرول تتماشى مع خطر المرض القلبي الإكليلي.

ينجم فرط شحميات الدم عن زيادة تراكيز البروتينات الشحمية في البلازما. قد يتراكم واحد أو أكثر من تلك البروتينات الشحمية في المجرى الدموي بسبب زيادة الإنتاج أو الإفراز لداخل الدوران، أو بسبب نقص تصفية البروتينات الشحمية أو الإزالة من الدوران، وقد تجتمع العمليتان معاً في بعض الحالات.

تنجم تغيرات العمليات الاستقلابية عن عيوب defects جينية تؤثر مباشرة في استقلاب البروتين الشحمي وتصنف على أنها اضطرابات أولية primary disorders، في حين قد تغير الاضطرابات استقلاب البروتين الشحمي على نحو لا مباشر وتصنف على أنها اضطرابات ثانوية secondary كداء السكري وقصور الدرقية وغيرهما.

ينجم فرط شحميات الدم غالباً عن مزيج من الأسباب الأولية والثانوية كما هو الحال حين حدوث داء السكري في شخص لديه عيب جيني في أحد البروتينات المسؤولة عن

الشذوذ الرئيس في شحميات البلازما			نمط الاضطراب
زيادة ثلاثي الغليسريد	زيادة الكولستيرول وثلاثي الغليسريد	زيادة الكولستيرول	
فرط ثلاثي غليسريد الدم العائلي عوز LPL عوز Apo-CII فرط ثلاثي غليسريد الدم الفرادي	فرط شحميات الدم المشترك العائلي فرط بروتين الدم الشحمي نمط III (خلل بروتين الدم الشحمي بيتا)	فرط كولستيرول الدم العائلي عيب عائلي في Apo-B١٠٠ فرط كولستيرول دم متعدد الجينات	أولي
داء السكري فرط شحميات الدم الكحولي المعالجة بالأستروجين	المتلازمة الكلائية (النفروزية) داء السكري	قصور الدرقية المتلازمة الكلائية (النفروزية)	ثانوي

الجدول (١)

استقلاب البروتين الشحمي. وهناك حالات لا يعرف فيها سبب فرط شحميات الدم وتصنف على أنها فرادية أو متعددة الجينات.

وحين الأخذ بأسباب فرط شحميات الدم من الممكن وضع تشخيص تفريقي على أساس ما إذا كان تركيز الكولستيرول أو ثلاثي الغليسريد أو كلاهما مرتفعاً.

يوضح الجدول رقم (١) هذه الطريقة التشخيصية.

ويبين الجدول رقم (٢) وعلى نحو موسع الاضطرابات الأولية لفرط شحميات الدم:

ومع أنه ليس من الضروري تشخيص الاضطراب الجيني في الأشخاص المصابين بفرط شحميات الدم من أجل المعالجة، فإن لفهم الأسباب الجينية وإدراكها مضامين مهمة عند أفراد العائلة. ولتحديد الأسباب الثانوية أهمية عظيمة نظراً لأن المعالجة يجب أن توجه في جزء منها على الأقل نحو تصحيح الخلل المستبطن.

أولاً- الاضطرابات الأولية لفرط شحميات الدم:

١- فرط كولستيرول الدم العائلي familial hypercholesterolemia:

هو اضطراب شائع نسبياً ينجم عن طفرات في جين مستقبلة LDL تؤدي إلى عيب وظيفة تلك المستقبلة أو غيابها في خلايا الكبد وخلايا النسج المحيطية مما يؤدي إلى ارتفاع تراكيز LDL والكولستيرول الكلي في البلازما.

الاضطراب	الجين الطافر	الوراثة (جسمية)	البروتين الشحمي البلازمي المرتفع	التظاهرات السريرية النموذجية		
				مرض وعائي مبكر	التهاب معثكلة	صفرومات (أورام صفراء)
عوز LPL العائلي	LPL	منتحية	الدقائق الكيلوسية، VLDL			
عوزApo-CII العائلي	Apo-CII	منتحية	الدقائق الكيلوسية، VLDL	-	+	طفحية
فرط كولستيرول الدم العائلي	LDL receptor	سائدة	LDL	-	+	طفحية (نادراً)
فرط كولستيرول الدم الجسمي الصاغر	ARH	منتحية	LDL	+	-	وترية لويحات صفر
عيب Apo-B100 العائلي	Apo-B	سائدة	LDL	+	-	وترية
فرط بروتين الدم الشحمي نمط III	Apo-E	منتحية ونادراً سائدة	بقايا lipoproteins (ß-VLDL)	+	-	وترية
فرط شحميات الدم المشترك العائلي	غير معروفة	سائدة	VLDL، LDL أو كلاهما	+	-	راحية حدبية
فرط ثلاثي غليسريد الدم العائلي	غير معروفة	سائدة	VLDL	غير محددة	-	—

الجدول (٢) الاضطرابات الأولية لفرط شحميات الدم

ترتفع تراكيز الكولستيرول الكلي إلى ضعفين أو ثلاثة أضعاف القيم الطبيعية في الأشخاص مختلفي الزيجوت وإلى اكثر من ذلك في الأشخاص متماثلي الزيجوت.

الملامح السريرية: يحدث الشكل **المتغاير الزيجوت** من المرض بنسبة ١ لكل ٥٠٠ شخص وهو يصيب معظم المجموعات العرقية. نموذجياً تكون تراكيز الكولستيرول البلازمي أعلى من ٣٠٠ ملغ/دل وتراكيز LDL-C أعلى من ٢٥٠ ملغ/دل. لا ترتفع تراكيز ثلاثي الغليسريد في هؤلاء الأشخاص عادة. يكون الاضطراب موجوداً منذ الولادة ويمكن الاشتباه بالتشخيص حين وجود ارتفاع تراكيز الكولستيرول في دم الحبل السري.

إن الموجودات السريرية المميزة التي يمكن ملاحظتها في ٧٥٪ من المرضى هي الصفرومات الوترية (الأورام الصفر) xanthomas التي تتوضع عادة على أوتار أشيل والأوتار الباسطة في اليدين. ربما لا يوجد في سياق المرض أي موجودات سريرية.

يمكن أن تسبب الصفرومات المتموضعة في وتر أشيل التهاب أوتار متكرراً. ويمكن للصفرومات أن تكون رقيقة وتظهر فقط على شكل تثخن في الوتر. تشتمل الموجودات السريرية الأخرى على اللويحات الصفر xanthelasma والقوس القرنية المبكرة (أي في الأشخاص الذين تقل أعمارهم عن ٤٠ سنة).

المرض الشرياني الإكليلي شائع وهو يحدث بعمر ٤٥ سنة في الرجال والنساء وقد يحدث بعمر أبكر إذا ما كانت هناك عوامل خطر أخرى.

الشكل **متماثل الزيجوت** من فرط كولستيرول الدم العائلي نادر ويحدث بنسبة ١ لكل مليون شخص. تظهر الصفرومات عادة بعمر أقل من عشر سنوات، كما يلاحظ وجود فرط كولستيرول دم منذ الولادة ويكون هؤلاء المرضى عرضة للمرض الإكليلي القلبي بعمر ١٠ سنوات أو قبل ذلك، وإذا لم يعالجوا فإنهم يموتون نتيجة احتشاء عضلة القلب قبل سن العشرين. تراوح تراكيز كولستيرول البلازما في المصابين بهذا الشكل بين ٦٠٠ و١٠٠٠ ملغ/دل وتراكيز LDL-C بين ٥٥٠ و٩٥٠ ملغ/دل.

وفضلاً عن الصفرومات الوترية واللويحات الصفر يعاني مرضى هذا الشكل من المرض من صفرومات حدبية tuberous وهي مميزة لهذا الشكل، وتوجد بعمر ست سنوات تقريباً. وهذه الصفرومات هي نواشز أو حدبات جلدية مكونة من بلاعم macrophages ممتلئة بالكولستيرول تظهر في الجلد في المناطق المعرضة للرض مثل المرفقين والركبتين.

الإمراض: هو اضطراب صبغي جسدي سائد ينجم عن طفرات في جين مستقبلة LDL، وقد وصفت عدة أنماط مختلفة لهذه الطفرات.

إن تعطل وظيفة مستقبلة LDL يُعطبُ تصفية البروتينات الشحمية التي تعتمد على هذه المستقبلة، ونتيجة لذلك تزداد التراكيز البلازمية من الكولستيرول إلى ضعفين أو ثلاثة أضعاف في المصابين بالشكل المتغاير الزيجوت من المرض، وإلى نحو ستة أضعاف في متماثلي الزيجوت.

التشخيص: يوضع تشخيص الشكل متغاير الزيجوت من فرط كولستيرول الدم العائلي بوجود مستويات بلازمية مرتفعة من الكولستيرول والـ LDL-C، ووجود تراكيز طبيعية من ثلاثي الغليسريد، ووجود الصفرومات الوترية ووجود قصة عائلية عن حدوث مرض إكليلي قلبي مبكر.

إن تشخيص فرط كولستيرول الدم العائلي تشخيص سريري بالدرجة الأولى.

المعالجة: إن عوامل الخطر الأخرى تزيد من خطر المرض القلبي الإكليلي في المصابين بالشكل متغاير الزيجوت من فرط كولستيرول الدم العائلي: لذا يجب البحث عن تلك العوامل ولاسيما التدخين ووجود مستويات منخفضة من الـ HDL-C.

يشتمل تدبير الشكل متغاير الزيجوت من المرض على الحمية منخفضة المحتوى من الدسم الكلية والمشبعة (٢٠٪ و٦٪ من الحريرات على التوالي)، والكولستيرول (أقل من ١٠٠ ملغ/يوم) إضافة إلى المعالجة الدوائية. تؤدي الحمية إلى نقص طفيف في مستويات كولستيرول البلازما (نحو ٥-١٥٪).

يمكن الوصول إلى قيم كولستيرول طبيعية باستخدام دواء واحد، لكن المشاركة بين دواءين أو أكثر قد تكون ضرورية. اشتملت أولى المشاركات الدوائية الفعالة على إعطاء جرعات منخفضة من خالبات الحمض الصفراوي مع مثبطات إنزيم HMG-CoA reductase (الستاتينات) أو النياسين niacin أو تلك العوامل الثلاثة مجتمعة. إلا أن المقاربة الأحدث تتضمن مشاركة جرعة عظمى من الستاتين مع الـ ezetimibe وهو مثبط لامتصاص الكولستيرول من الأمعاء.

إن وجود عوامل خطر أخرى يستطب معه البدء بالمعالجة الدوائية بعمر مبكر.

من ناحية ثانية: إن الوسائل الأكثر فاعلية في هؤلاء المرضى هي الإزالة الانتقائية لـ LDL من البلازما أو الدم

باستخدام فصادة LDL (LDL apheresis) بالمشاركة مع الستاتينات.

تشتمل المعالجات التجريبية على اغتراس الكبد الذي يزود بمستقبلات LDL فعالة، لكن لذلك الإجراء المضاعفات المصاحبة لعمليات الاغتراس وما بعدها.

٢- عيب صميم البروتين الشحمي apo-B١٠٠ العائلي:

هو مرض شائع نسبياً ينجم عن طفرة في الـ Apo-B100، الربيطة التي تربط LDL إلى مستقبلة LDL. يؤدي ذلك إلى حدوث مستويات بلازمية عالية من LDL والكولستيرول الكلي وزيادة التأهب للمرض الإكليلي القلبي.

الملامح السريرية: تتداخل الملامح السريرية والمخبرية في المصابين بالشكل المتغاير الزيجوت من هذا المرض مع الملامح السريرية والمخبرية للشكل متغاير الزيجوت من فرط كولستيرول الدم العائلي إلا أنها أقل شدة.

الإمراض: وصفت طفرات عديدة في مواضع مختلفة من تتالي الحموض الأمينية لهذا الصميم.

المعالجة: مماثلة لمعالجة فرط كولستيرول الدم العائلي.

٣- فرط شحميات الدم المشترك العائلي familial combined hyperlipidemia:

وصف هذا الاضطراب في سنة ١٩٧٣، وهو مرض شائع سببه الجيني غير معروف، ويعتقد الآن أن هناك جينات متعددة تشترك في إمراضية هذا المرض. يورث المرض وراثة ذات نفاذ جسدي سائد. ويحدث فيه ارتفاع المستويات البلازمية للكولستيرول وثلاثي الغليسريد مع زيادة التأهب للمرض الإكليلي.

يتداخل النمط الظاهري لفرط شحميات الدم المشترك العائلي مع النمط الظاهري لفرط كولستيرول الدم العائلي وقد يكونان متماثلين. كما أن النمط الظاهري لهذا الاضطراب مماثل لنمط المصابين بالمتلازمة الاستقلابية التي تتضمن المقاومة للإنسولين وارتفاع المستويات البلازمية لـ LDL الكثيفة والصغيرة الحجم، وارتفاع مستويات ثلاثي الغليسريد ومستويات Apo-B100 وانخفاض مستويات HDL البلازمية.

التشخيص: ينبغي الاشتباه بوجود فرط شحميات الدم المشترك العائلي في الأشخاص الذين لديهم فرط ثلاثي غليسريد الدم معتدل الشدة أو فرط كولستيرول دم معتدل الشدة، أو كلاهما، ولاسيما بوجود قصة عائلية لمرض قلبي إكليلي.

الصفرومات ليست مظهراً من مظاهر هذا الاضطراب. المظاهر الموجودة غالباً هي انخفاض مستويات HDL-C والبدانة والمقاومة للإنسولين وفرط حمض البول في الدم.

ينبغي تمييز هذا الاضطراب من الاضطرابات الثانوية التي تحدث نمطاً ظاهرياً مماثلاً كداء السكري والمتلازمة الكلائية وقصور الدرقية أحياناً.

المعالجة: يمكن لإنقاص الوزن والمعالجة القوتية أن يصححا الاضطرابات الاستقلابية كالبدانة والمقاومة للإنسولين التي تسهم في فرط شحميات الدم.

ينبغي أن توجه المعالجة الدوائية نحو اضطراب الشحميات المسيطر. مثال: يمكن معالجة ارتفاع كولستيرول الدم بالنياسين أو الستاتينات أو ezetimibe أو خالبات الحمض الصفراوي. تعد المعالجة بالستاتينات المعالجة المفضلة نظراً لأن النياسين يفاقم سكر الدم وحمض البول، كما أن الخالبات تفاقم فرط ثلاثي غليسريد الدم.

وقد تنقص الفيبرات مستويات ثلاثي الغليسريد وتزيد مستويات HDL-C وتنقص حدوث المرض الإكليلي في المصابين بالمتلازمة الاستقلابية الذين لديهم فرط ثلاثي الغليسريد ونقص مستويات HDL-C.

٤- فرط بروتينات الدم الشحمية نمط III (type III hyperlipoproteinemia):

يسمى هذا الاضطراب أيضاً خلل بروتينات الدم الشحمية بيتا وهو اضطراب غير شائع.

يصاب أصحاب هذا الاضطراب بالمرض الوعائي المحيطي والإكليلي المبكرين.

وهو ينجم عن طفرات تصيب جين Apo-E مما يؤدي إلى عيب في ارتباط Apo-E إلى مستقبل البروتين الشحمي. يورث المرض على شكل جسدي صاغر في معظم الحالات، ويحتاج إلى عامل استقلابي مفاقم ثانوي (بيئي أو جيني) للتعبير عن النمط الظاهري.

الملامح السريرية: يشخص المرض في مرحلة الكهولة ونادراً ما يشخص بعمر دون العشرين سنة. وهو أكثر شيوعاً في الرجال ولا يشاهد في النساء إلا في مرحلة ما بعد الإياس. ويتميز بارتفاعات متوسطة الشدة إلى شديدة في مستويات ثلاثي الغليسريد والكولستيرول (٣٠٠-٤٠٠ ملغ/دل تقريباً). وتكون تراكيز HDL-C طبيعية.

توجد الصفرومات في نحو نصف المصابين. ووجود الصفرومات الراحية - ولاسيما في طيات راحة اليد- علامة واصمة للاضطراب. إن الصفرومات الحدبية أو الحدبية الطفحية شائعة أيضاً لكنها أقل نوعية لهذا الاضطراب.

المرض الوعائي المحيطي المبكر شائع الحدوث إضافة إلى المرض القلبي الإكليلي المبكر.

الإمراض: ينجم الاضطراب عن تراكم بقايا جزئيات الـ VLDL وIDL والدقائق الكيلوسية في البلازما التالي لطفرة Apo-E.

المعالجة: نظراً لتأثر هذا المرض مع الحالات الاستقلابية المرافقة يجب معالجة البدانة وداء السكري وقصور الدرقية إن وجدت وتحديد استهلاك الكحول. ويمكن لهذه العلاجات أن تعيد شحميات البلازما إلى الحد الطبيعي من دون اللجوء إلى معالجتها معالجة نوعية. يستجيب فرط بروتينات الدم الشحمية نمط III الذي يرافقه قصور الدرقية للمعالجة بالثيروكسين على نحو جيد.

ينبغي أن توجه المعالجة القوتية نحو تحديد الدسم الكلية والمشبعة والكولستيرول. وإن تحديد الحريرات الكلية بغية إنقاص الوزن مقاربة فعالة في المرضى زائدي الوزن والبدينين.

إذا لم تُجد المعالجة القوتية ومعالجة الحالات المترافقة نفعاً، أو لم تكن نتائجها مرضية فلا بد من البدء بالمعالجة الدوائية لفرط شحميات الدم سواء باستعمال النياسين أم مشتقات حمض الفيبريك أم الستاتينات، وجميعها فعالة في معالجة هذا الاضطراب.

يمكن للحالات المعندة على العلاج بدواء وحيد أن تعالج بالستاتينات ومشتقات حمض الفيبريك معاً، ويجب استعمال هذه المشاركة بحذر لأنها تحمل مخاطر حدوث اعتلال عضلي.

٥- عوز ليباز البروتين الشحمي LPL deficiency:

هو اضطراب صاغر (متنحٍ) نادر ينجم عن طفرات في جين LPL. تؤدي هذه الطفرات إلى عوز LPL وفرط ثلاثي غليسريد دم شديد بحصارها لتصفية البروتينات الشحمية الغنية بثلاثي الغليسريد من البلازما. وقد يرافق التراكم الهائل للبروتينات الشحمية في البلازما (يُعرف بمتلازمة الدقائق الكيلوسية في الدم) تظاهرات سريرية شديدة بما فيها التهاب المعثكلة pancreatitis.

الملامح السريرية: يبدو عوز ليباز البروتين الشحمي في مرحلة الطفولة المبكرة واليفع، كمتلازمة دقائق كيلوسية دموية تتألف من زيادة في ثلاثي الغليسريد زيادة كبيرة يرافقه ألم بطني متكرر أو التهاب معثكلة، قد يهدد الحياة. ترافق متلازمة الألم مستويات ثلاثي غليسريد تفوق ٢٠٠٠ ملغ/دل وتخف عند تخفيض ثلاثي الغليسريد.

حين تتجاوز مستويات ثلاثي غليسريد الـ ٢٠٠٠ ملغ/دل تشتمل الموجودات السريرية على الصفرومات الطفحية eruptive، والتشحم الشبكي (فرط شحميات الدم في الشبكية) lipemia retinalis.

قد تبدو البلازما شحمية عيانياً، وقد تحتوي البلازما المبردة لليلة كاملة على طبقة تشبه (الكريمة) تتوضع في الأعلى، ممثلة الدقائق الكيلوسية. ويوحي وجود عكر في أسفل البلازما بوجود تركيز عالٍ من الـ VLDL.

قد يؤدي تراكم ثلاثي الغليسريد في الخلايا الشبكية البطانية reticulo-endothelial إلى حدوث ضخامة الكبد والطحال. وتسبب الدقائق الكيلوسية الدموية أيضاً تظاهرات عصبية وضيق النفس. المرض القلبي الوعائي ليس ملمحاً بارزاً، لكن النوب المتكررة من التهاب المعثكلة قد تسبب الموت المبكر.

يشاهد في الأشخاص متغايري الزيجوت لطفرات LPL نقص في فاعلية ذلك الإنزيم وغالباً ما تكون لديهم درجة خفيفة أو متوسطة الشدة من فرط ثلاثي غليسريد الدم، وزيادة في مستويات VLDL كولستيرول، ونقص مستويات HDL-C. تتفاقم أعراض هذا النمط الظاهري بتقدم العمر والبدانة.

تُفاقم الإستروجينات فرط شحميات الدم لذا قد يزداد خطر حدوث التهاب المعثكلة في المريضات اللواتي يتناولن الإستروجين وفي أثناء الحمل والإرضاع.

الإمراض: ينجم عوز LPL التام عن طفرات متماثلة أو متغايرة الزيجوت في جين LPL تؤدي إلى غياب هذا الإنزيم أو إبطال فعله، وقد وصفت عدة طفرات.

يؤكد التشخيص النهائي بإظهار غياب فاعلية الليباز في البلازما بعد إعطاء الهيبارين.

يجب تمييز عوز LPL من عوز صميمها Apo- CII (وهو سبب آخر لفرط الدقائق الكيلوسية في الدم).

المعالجة: في المراحل الأولية لتدبير التهاب المعثكلة ينبغي أن تخلو الحمية من الدسم إلى أن يصل ثلاثي الغلسيريدات البلازمية إلى ما دون ١٠٠٠ملغ/دل. وبعد أن يخمد التهاب المعثكلة تصبح الحمية حجر الأساس في التدبير. ينبغي أن تشتمل الحمية على كميات قليلة جداً من الدسم (أقل من ١٠٪ من مجمل الحريرات الكلية أو أقل من ٢٠-٢٥ غ/يوم). ونظراً لأن ثلاثي الغليسريدات متوسطة السلسلة - على النقيض من طويلة السلسلة - تمتص مباشرة إلى داخل الدوران البابي ولا تعتمد على تشكيل الدقائق الكيلوسية

بغية القبط الكبدي يمكن أن تزود بمصدر الدسم في الحمية.

إن هدف المعالجة هو الوصول إلى مستوى ثلاثي غليسريد البلازما دون ١٠٠٠ ملغ/دل والمحافظة على هذا المستوى، وهو ما يمنع حدوث نوبات التهاب معثكلة أخرى.

المعالجة الدوائية لعوز LPL الأولي غير فعالة إلى حد كبير. ويمكن لمشتقات حمض الفيبريك أو النياسين أن تخفض إنتاج VLDL وتخفف من شدة فرط ثلاثي الغليسريد في الدم. يخفض الـ Orlistat مستويات ثلاثي الغليسريد على نحو مهم في بعض المرضى المصابين بفرط ثلاثي غليسريد شديد.

ينبغي تدبير الأسباب الثانوية لفرط ثلاثي غليسريد الدم كداء السكري وقصور الدرقية بالمعالجة المناسبة.

٦- عوز صميم البروتين الشحمي CII
:Apo-CII deficiency

هو اضطراب جسمي صاغر نادر يحدث في نحو ١ من كل مليون شخص ويؤدي إلى متلازمة فرط دقائق كيلوسية مماثل لعوز LPL.

ينجم فرط بروتين الدم الشحمي هذا عن فقدان Apo-CII وهو عامل صميم مفعل لـ LPL. يحتاج التشخيص إلى اختبارات خاصة. والمعالجة مماثلة لمعالجة عوز LPL.

٧- فرط ثلاثي غليسريد الدم العائلي familial hypertriglyceridemia:

يتميز هذا الاضطراب بوجود زيادة في VLDLs تسبب زيادة في مستويات ثلاثي غليسريد البلازما، ولكن دون زيادة مستويات الكولستيرول.

الملامح السريرية: تراوح مستويات ثلاثي الغليسريد في المصابين بهذا المرض بين ٢٠٠-٥٠٠ ملغ/دل مع وجود مستويات طبيعية من LDL-C ومستويات منخفضة من HDL-C.

لا تصبح الارتفاعات في مستويات ثلاثي الغليسريد في الدم واضحة إلا في مرحلة الكهولة تقريباً ويمكنها أن تتفاقم بوجود عوامل ثانوية كقصور الدرقية أو المعالجة بالإستروجين أو تناول الكحول. يؤدي ذلك التفاقم إلى حدوث ارتفاعات شديدة في ثلاثي الغليسريد قد تتجاوز ١٠٠٠ملغ/دل، جاعلة الأشخاص عرضة لخطر حدوث الصفرومات الطفحية والتهاب المعثكلة.

البدانة والمقاومة للأنسولين مظهران شائعان في هذا الآفة، وفي نحو ٧٠٪ من المصابين بها معطيات تشخيص المتلازمة الاستقلابية.

التشخيص: ينبغي الاشتباه بوجود فرط ثلاثي غليسريد الدم العائلي في المصابين بزيادة المستويات البلازمية لثلاثي الغليسريد ومستويات طبيعية من الكولستيرول.

ويشخص الاضطراب إذا وجد فرط ثلاثي غليسريد الدم عند نصف أقارب الدرجة الأولى فقط، وقد يكون من الصعوبة تمييز هذا الاضطراب من فرط شحميات الدم المشترك العائلي الذي يمكن أن يتظاهر بفرط ثلاثي غليسريد الدم المعزول ذي العلاقة بزيادة VLDL البلازما.

المعالجة: علاوة على تحديد الدسم القوتية ينبغي استقصاء الأسباب الثانوية كالسكري، ومعالجتها، والتوقف عن تناول الكحول والإستروجين.

قد تفيد الأدوية الخافضة لثلاثي الغليسريد ولاسيما الجيمفيبروزيل والنياسين.

٨- فرط البروتين الشحمي (a) البلازمي:

يشتمل هذا الاضطراب على ارتفاعات بلازمية لجزيئات LDL المُعدلة. يشكل البروتين الشحمي Lp (a) جزءاً ضئيلاً من البروتينات الشحمية البلازمية في الأحوال الطبيعية. وتشير معظم الدراسات إلى ترافق ارتفاع التراكيز البلازمية من Lp (a) وزيادة خطر المرض القلبي الإكليلي.

الملامح السريرية: يشتبه بوجود ارتفاع Lp (a) في الأشخاص المصابين بمرض قلبي إكليلي عرضي مبكر.

التشخيص: يمكن معايرة مستويات Lp (a) في المختبرات المتخصصة.

المعالجة: يبدو أن النياسين هو الدواء الوحيد الذي يخفض مستويات Lp (a) البلازمية.

٩- فرط كولستيرول الدم متعدد المنشأ polygenic hypercholesterolemia:

يشخص هذا الاضطراب باستبعاد الأسباب الجينية الأولية لفرط كولستيرول الدم وبغياب الصفرومات الوترية، وبإظهار أن فرط كولستيرول الدم لا يوجد عند أكثر من ١٠٪ من أقارب الدرجة الأولى.

١٠- فرط ثلاثي غليسريد الدم الفرادي

يمكن لبعض العوامل الجينية والبيئية أن تؤدي إلى ارتفاع مستويات ثلاثي غليسريد البلازما.

يميز هذا الشكل الفرادي من الشكل العائلي بغياب فرط ثلاثي غليسريد الدم في الأقارب.

١١- الاضطرابات الأولية لاستقلاب البروتين الشحمي عالي الكثافة HDL:

هناك العديد من الاضطرابات الجينية (المورثية) يمكنها

أن تؤثر في المستويات البلازمية لـ HDL-C.

أ- نقص بروتين الدم الشحمي ألفا العائلي familial hypoalphalipoproteinemia: هو اضطراب وراثي جسمي سائد، يتظاهر بوجود مستويات HDL-C بلازمية منخفضة ومستويات LDL-C وثلاثي غليسريد طبيعية وزيادة خطر المرض القلبي الإكليلي المبكر. تكون تراكيز HDL-C أقل من ٣٠ ملغ/دل في الرجال، وأقل من ٤٠ ملغ/دل في النساء. وليس هناك أعراض فيزيائية مميزة ولكن توجد قصة عائلية لوجود مستويات HDL-C منخفضة ومرض قلبي إكليلي مبكر.

يرى المرض في شخص واحد من كل ٤٠٠ شخص.

المعالجة: ليس هناك معالجات فعالة لرفع مستويات HDL-C. تؤدي التمارين التي تمارس على نحو منتظم إلى زيادة بسيطة في مستويات HDL-C.

من ناحية ثانية: إن مقدرة الستاتينات على إنقاص الكولستيرول الكلي والـ LDL-C وهي الطريقة الأكثر فعالية لإنقاص نسبة الكولستيرول الكلي/HDL-C الذي يكون مرتفعاً في هؤلاء المرضى، كما تنقص الستاتينات خطر الحوادث السريرية من دون إحداثها ارتفاعاً مهماً في مستويات HDL-C، لذا ينبغي أن تكون الخط العلاجي الأول.

ب- طفرات صميم البروتين الشحمي A1: يمكن لطفرات جين Apo-A1 أن تنقص تشكل HDL وتؤدي إلى انخفاض المستويات البلازمية من الـ HDL-C. الوراثة جسدية صاغرة.

تشتمل التظاهرات على التأهب للمرض القلبي الإكليلي، والصفرومات والتعتيم القرنوي.

توجه المعالجة في هذا الاضطراب نحو خفض مستويات VLDL وLDL.

ج- عـــوز (cholesteryl ester transfer protein(CETP: متلازمة وراثية تكون فيها مستويات HDL-C البلازمية مرتفعة نتيجة عوز فاعلية CETP البلازما الذي يؤدي إلى احتباس إسترات الكولستريل في HDL. أكثر ما تشاهد هذه المتلازمة في الشعب الياباني ووراثتها جسدية صاغرة.

تشتمل مظاهر الآفة على ارتفاع المستويات البلازمية من الـ HDL-C في متماثلي الزيجوت (أعلى من ١٠٠ ملغ/دل عادة)، في حين تكون المستويات معتدلة الارتفاع في متغايري الزيجوت. وتكون تراكيز الكولستيرول الكلي البلازمية مرتفعة.

ليس هناك معالجة نوعية لهذا الاضطراب.

د- عـــــــوز lecithin- cholesterol acyltransferase: (LCAT)هو مرض وراثي جسدي صاغر نادر يسبب تعتيماً قرنوياً وفقر دم سوي الصباغ وقصوراً كلوياً في البالغين.

وصفت العديد من الطفرات المسببة للمرض.

تساوي نسبة الكولستيرول الحر في البلازما/الكولستيرول الكلي ١/٣ في الأحوال الطبيعية في حين يكون الكولستيرول الحر مسؤولاً عن معظم الكولستيرول البلازمي في عوز LCAT.

تراوح مستويات ثلاثي الغليسريد بين ٢٠٠-٥٠٠ للغ/ دل والكولستيرول بين ٢٠٠-٥٠٠ ملغ/دل. يؤدي تراكم الكولسترول الحر في النسج الوعائية إلى حدوث المرض القلبي الإكليلي المبكر.

المعالجة وقائية وتشتمل على تحديد الدسم القوتية إضافة إلى المعالجة بالستاتينات أو فصادة البلازما للتخلص من LDL.

هـ- مرض تانجير Tangier disease: هو اضطراب وراثي جسدي صاغر نادر يترافق مع نقص المستويات البلازمية لـ HDL-C والـ LDL ووجود لوزات متضخمة مملوءة بالشحم برتقالية اللون. يتظاهر المرض في فترة الطفولة. ليس هناك حالياً معالجة نوعية.

١٢- نقص شحميات الدم المورثي العائلي:

أ- نقص بروتين الدم الشحمي بيتا العائلي: يعرف هذا الاضطراب بوجود مستويات LDL-C وApo-B دون خط ٥٪.

يورث المرض كصفة جسدية سائدة.

الملامح السريرية: تكون المستويات البلازمية للكولستيرول الكلي عند متغايري الزيجوت دون ١٠٠ملغ/دل، كما تنقص مستويات LDL-C بمقدار النصف أو أكثر، وتكون مستويات HDL-C طبيعية أو مرتفعة قليلاً.

غالباً ما يكون المرضى لاعرضيين، ويترافق المرض وطول عمر المصابين وربما كان ذلك بسبب نقص خطر المرض القلبي الإكليلي.

يمكن كشف الشكل متماثل الزيجوت في عمر مبكر نظراً لوجود سوء امتصاص الدسم ونقص مستويات كولستيرول البلازما. ينجم سوء الامتصاص عن عدم المقدرة على تشكيل الدقائق الكيلوسية في الأمعاء وبالتالي فشل امتصاص الدسم والفيتامينات الذوابة في الدسم.

قد يرافق سوء امتصاص الدسم التهاب الشبكية الصباغي retinitis pigmentosa، ووجود الكريات الحمر الشائكة erythrocyte acanthocytosis، وتنكس مخيخي وتنكس في الحبل الشوكي. ينجم تشكل الخلايا الشائكة عن تغير

شحميات غشاء الكريات الحمر.

التشخيص: يوحي وجود مستويات كولستيرول بلازمية وLDL منخفضة بوجود نقص بروتين الدم الشحمي بيتا العائلي. يشخص الشكل متماثل الزيجوت بوجود تراكيز منخفضة جداً من الكولسترول وثلاثي الغليسريد في الرضع أو الأطفال المصابين بسوء امتصاص الدسم.

المعالجة والإنذار: لما كان معظم الأشخاص المصابين متغايري الزيجوت لاعرضيين فليس هناك معالجة نوعية، لكن التزود بالفيتامينات الذوابة في الدسم مقاربة منطقية.

يعالج المصابون بالشكل متماثل الزيجوت بكميات كبيرة من الفيتامين E فموياً (١٠٠-٣٠٠ ملغ/كغ/يوم)، وهي كميات يمكن أن تمنع المضاعفات العصبية. كما يجب إعطاء الفيتامينات الأخرى الذوابة في الدسم.

ينبغي وضع التشخيص والبدء بالمعالجة في سن مبكرة لمنع حدوث أعواز غذائية.

ب- غياب بروتين الدم الشحمي بيتا abetalipoproteinemia:: هو مرض وراثي جسمي صاغر نادر ينجم عن عوز MTP، يؤدي فقدان الـ MTP في الأمعاء إلى عيب تشكل الدقائق الكيلوسية وسوء امتصاص الدسم والفيتامينات الذوابة في الدسم. يحدث المرض بنسبة ١ من كل مليون شخص، وتشبه ملامحه ملامح النمط الظاهري لنقص بروتين الدم الشحمي بيتا متماثل الزيجوت.

يكشف المرض في مرحلة الطفولة. ويعالج بالطريقة نفسها المستخدمة في معالجة مرضى نقص بروتين الدم الشحمي بيتا متماثل الزيجوت.

١٣- اضطرابات الشحميات الأولية الأخرى النادرة:

أ- عوز الليباز الكبدية hepatic lipase deficiency: مرض نادر جداً يرافقه فقدان فاعلية الليباز الكبدية (القابلة للتحرر بالهيبارين) من البلازما، وهو يورث وراثة جسمية صاغرة.

ب- سيتوستيرول الدم sitosterolemia: في هذا المرض النادر تمتص الستيرولات النباتية القوتية بكميات كبيرة في الأمعاء، وهي عادة لا تمتص فيها، مما يؤدي إلى تراكمها في البلازما والنسج المحيطية. قد يحدث التصلب العصيدي المبكر في سياق هذا المرض.

ج- الورام الأصفر المخي الوتري cerebrotendinous xanthomatosis: هو اضطراب نادر لاستقلاب الستيرول يرافقه مرض عصبي وصفرومات وترية وساد في مرحلة الشباب. التصلب العصيدي المبكر شائع.

ثانياً- الاضطرابات الثانوية لاستقلاب الشحميات:

١- داء السكري:

يوجد فرط ثلاثي غليسريد الدم في نحو ثلث المصابين بالسكري، وهو ذو علاقة بالدور الحاسم للإنسولين في إنتاج البروتينات الشحمية الغنية بثلاثي الغليسريد من البلازما وتصفيتها.

وإضافة إلى ذلك، فإن لدى مرضى السكري عادة مستويات بلازمية مرتفعة من البروتينات الشحمية المعصدة ومستويات منخفضة من HDL: مما يؤهبهم للمرض القلبي الوعائي المبكر وهو السبب الرئيس للوفيات فيهم.

يؤدي عوز الإنسولين والضبط السيئ لسكر الدم في المصابين بالسكري نمط١ إلى زيادة المستويات البلازمية من ثلاثي الغليسريد والبروتينات الشحمية المحتوية على Apo-B.

يؤدي عوز الإنسولين إلى عيب فاعلية LPL ونقص تصفية الجزيئات الغنية بثلاثي الغليسريد، وإلى تحلل الدسم مما يزيد تدفق الحموض الدهنية باتجاه الكبد وبالتالي زيادة إنشاء ثلاثي الغليسريد وإنشاء VLDL-TG وإفرازه. كما قد تزداد أيضاً مستويات LDL-C البلازمية.

إن فرط شحميات الدم المرتبط بعوز الإنسولين في سياق داء السكري نمط١ عكوس بالمعالجة بالإنسولين خارجي المنشأ.

يرتبط العيب الاستقلابي في المصابين بالسكري نمط٢ بالمقاومة للإنسولين وعوزه النسبي.

عموماً تكون التراكيز البلازمية الصيامية لكل من الكولستيرول وثلاثي الغليسريد مرتفعة باعتدال، وتكون تراكيز HDL-C منخفضة عادة. من ناحية ثانية يتميز فرط شحميات الدم في المصابين بالسكري نمط٢ بزيادة LDLc الكثيفة والصغيرة والتي تعد معصدة، وتحدث تلك الزيادة حتى لو كانت مستويات الكولستيرول الكلي طبيعية.

تكون الصفرومات غائبة في هذا الاضطراب.

تشتمل العوامل التي تسهم في حدوث اضطرابات شحميات الدم في المصابين بالسكري نمط٢ على نقص فاعلية LPL في العضل والنسيج الشحمي، وزيادة تدفق الحموض الدهنية الحرة من مخازن النسيج الشحمي المحيطية نحو الكبد. وبالتشارك مع فرط إنتاج Apo-B الكبدي نتيجة المقاومة للإنسولين يحث تدفق الحموض الدهنية الحرة على إنشاء ثلاثي الغليسريد وإنتاج VLDL في الكبد.

إن حجر الأساس في تدبير فرط شحميات الدم الحادثة في سياق داء السكري نمط٢ هو ضبط سكر الدم بالحمية

والتمارين وخافضات سكر الدم الفموية المختلفة أو الإنسولين. وقد يكون لإنقاص المقاومة للإنسولين من خلال الحمية والتمارين تأثيرات مفاجئة (دراماتيكية) في كل من فرط سكر الدم وفرط شحميات الدم.

وفضلاً عن ضبط سكر الدم تشتمل أدوية فرط شحميات الدم في المصابين بالسكري نمط٢ على الستاتينات، وهي معالجة إلزامية لجميع المرضى.

يمكن في بعض الحالات إضافة مشتقات حمض الفيبريك للمعالجة والنياسين الذي ينبغي أن يستخدم بحذر شديد لأنه قد يفاقم اضطراب سكر الدم.

٢- قصور الدرقية:

قد تحدث تغيرات وظيفة الغدة الدرقية تأثيرات عميقة في شحميات البلازما: لذا ينبغي تقصي وظائف الدرقية في جميع المرضى الذين لديهم فرط شحميات الدم.

إن التظاهرة الرئيسة في سياق قصور الدرقية هي ارتفاع مستوى LDL-C (نحو ٢٥٠-٦٠٠ ملغ/دل)، ولكن قد يسبب القصور أيضاً ارتفاع مستويات ثلاثي غليسريد البلازما. لا تتغير مستويات HDL-C عادة وقد تنخفض قليلاً في سياق قصور الدرقية. تترافق ارتفاعات مستويات LDL-C في قصور الدرقية مع عيب تصفية LDL، ولربما يظهر ذلك نقص تعبير مستقبل LDL. وقد يسبب قصور الدرقية تحت السريري فرط كولستيرول دم يستجيب للمعالجة بهرمون الدرقية.

يرافق قصور الدرقية أيضاً نقص فاعلية LPL مؤهباً بذلك لحدوث زيادة مستويات ثلاثي الغليسريد البلازمية.

يستجيب فرط شحميات الدم الحادث في سياق قصور الدرقية للمعالجة بهرمون الدرقية، ولكن ينبغي أن تعطى تلك المعالجة المعيضة بحذر وبالتدريج للمصابين بالمرض القلبي الإكليلي.

٣- المعالجة بالإستروجين:

تزيد المعالجة بالإستروجين مستويات ثلاثي الغليسريد البلازمية، وقد تسبب أحياناً فرط ثلاثي غليسريد دم شديد، ولاسيما في النساء المؤهبات.

ومع أن معظم النسوة اللواتي يتناولن موانع الحمل أو المعالجة الإستروجينية المعيضة بعد سن الإياس يحافظن على مستويات ثلاثي غليسريد طبيعية، قد يحدث لديهن نتيجة تناولهن تلك المعالجات ارتفاعات شديدة في ثلاثي غليسريد الدم قد تؤدي إلى التهاب المعثكلة. وينبغي لذلك معايرة مستويات ثلاثي غليسريد الدم في كل امرأة قبل البدء بالمعالجة بالإستروجين. ويبدو أن الأستروجين يسبب فرط ثلاثي غليسريد الدم عبر زيادة إنتاج VLDL وهو مرتبط بالجرعة.

قد تنقص معالجة النساء بعد الإياس بالأستروجين LDL-C بنسبة ١٥٪، كما قد تزيد الإستروجينات HDL-C فيهن ١٥٪.

٤- تناول الكحول:

يؤثر تناول كميات كبيرة من الكحول بانتظام على نحو كبير في استقلاب ثلاثيات غليسريد البلازما. يؤدي استقلاب الكحول إلى نقص مستويات NADH التي تثبط أكسدة الحموض الدهنية في الكبد. يؤدي هذا التثبيط إلى زيادة إنشاء ثلاثي الغليسريد وتشحم الكبد وتعزيز إنتاج VLDL.

يؤدي تعزيز إنتاج VLDL إلى رفع ثلاثيات غليسريد البلازما لدرجة قد تكون شديدة مما يؤدي إلى التهاب المعثكلة ولاسيما في الأشخاص المصابين بفرط ثلاثي غليسريد دم مستبطن.

٥- المتلازمة الكلائية (النفروزية):

يحدث فرط شحميات الدم على نحو دائم تقريباً في المصابين بالمتلازمة الكلائية. ترتفع التراكيز البلازمية لكل من الكولستيرول الكلي وثلاثيات الغليسريد وApo-B و VLDL وLDL-C. ينجم فرط شحميات الدم الحادث في سياق المتلازمة الكلائية عن زيادة معدلات إنتاج LDL أوVLDL أو كليهما.

ينبغي معالجة فرط شحميات الدم في هؤلاء المرضى بحزم: لأن احتشاء عضل القلب يأتي في المرتبة الثانية بوصفه سبباً للوفاة في المصابين به. ويبدو أن الستاتينات فعالة في التدبير.

تدبير اضطرابات الشحميات:

١- مقاربة مريض فرط شحميات الدم: ينبغي البحث عن اضطراب الشحميات حين وجود مرض وعائي تصلبي عصيدي، أو التهاب معثكلة، أو صفرومات أو اكتشاف ارتفاع مستوى الكولستيرول أو ثلاثي الغليسريد أو انخفاض مستوى HDL-C.

يشتمل التقييم الأولي لهؤلاء المرضى على القصة والفحص الفيزيائي ومعايرة شحميات البلازما، ومن المهم استبعاد الأسباب الثانوية المسببة لاضطرابات الشحميات.

ينبغي أن يتضمن **الفحص الأولي تقييم عوامل خطر المرض الوعائي التصلبي العصيدي**، وهي تشتمل على:

أ- العمر: رجال ≥ ٤٥ سنة، ونساء ≥ ٥٥ سنة.

ب- التدخين.

ج- الداء السكري.

د- قصة عائلية لمرض قلبي إكليلي مبكر.

هـ- فرط ضغط الدم.

و- انخفاض مستويات HDL-C دون ٤٠ ملغ/دل.

تعد البدانة عامل خطر مستقل للمرض القلبي الإكليلي. تفاقم البدانة فرط ضغط الدم والمقاومة للإنسولين وهي هدف للمعالجة من دون النظر إلى شدة عوامل الخطر التقليدية المذكورة أعلاه.

٢- الفحص الفيزيائي: ينبغي إجراء فحص فيزيائي شامل مع التشديد على الجهاز القلبي الوعائي، وتظاهرات فرط شحميات الدم، والاضطرابات الثانوية المسببة لاضطرابات الشحميات.

من بين الموجودات السريرية المتعددة تذكر:

أ- اللويحات الصفر xanthelasmas: هي نمط من الأورام الصفر(صفروم) على شكل بقع ضاربة للصفرة صغيرة الحجم مرتفعة، تظهر للعيان بشكل نموذجي حول اللحاظ (الموق) Canthus، لكنها قد تمتد إلى جفن العين أو إلى الجلد تحت العين تماماً.

تتراجع اللويحات الصفر عادة بالمعالجة الخافضة للكولستيرول حتى في الحالات التي تكون فيها مستويات الكولستيرول طبيعية.

ب- التشحم الشبكي lipemia retinalis: هي حالة تسبب فيها شحميات الدم تلألؤاً أو بريقاً في شرينات الشبكية يمكن مشاهدته بفحص قعر العين. وهي تشاهد نموذجياً في الحالات التي تزيد فيها مستويات ثلاثي غليسريد البلازما على ٢٠٠٠ ملغ/دل.

ج- الصفرومات الوترية tendon xanthomas: هي ترسبات عقيدية من الكولستيرول الذي يتراكم في بلاعم النسج في وتري أشيل والأوتار الأخرى، بما فيها الأوتار الباسطة في اليدين والركبتين والمرفقين (الشكل ٤).

تشاهد الصفرومات عادة في المصابين بفرط كولستيرول الدم العائلي (نحو ٧٥٪ من الأشخاص) وفي المصابين بعيب Apo-B العائلي، وأحياناً في المصابين بفرط بروتين الدم الشحمي نمط III.

ينبغي أن يشتمل فحص وتر أشيل على تقييم الثخانة وعدم انتظام الحواف.

د- الصفرومات الحدبية والحدبية الطفحية tuberous or tuboeruptive: هي عقيدات تحت الجلد تحدث في المناطق المعرضة للرض مثل المرفقين والركبتين. قد تكون مفردة أو متعددة، ويراوح حجمها بين حجم حبة البازلاء وحجم الليمونة.

تشاهد غالباً في المصابين بفرط بروتين الدم الشحمي نمط III، والمصابين بفرط كولستيرول الدم العائلي أيضاً.



الشكل (٤)



الشكل (٥)

هـ- الصفرومات الراحية palmar xanthomas: هي ترسبات جلدية في راحتي اليدين والطيات الدقيقة فيهما. وهي علامة واصمة تقريباً للمستويات البلازمية العالية من β-VLDL وفرط بروتين الدم الشحمي نمط III (الشكل ٥).

و- الصفرومات الطفحية: هي صفرومات جلدية تبدو بشكل حطاطات papules مدورة صغيرة ضاربة للصفرة تحتوي على مركز شاحب وقاعدة حمامية erythematous. يمكن أن تلتبس هذه الصفرومات بالعد الشائع وتشاهد على جدار البطن والظهر والأليتين ومناطق أخرى، وتنجم عن تراكم ثلاثي الغليسريد في منسجات histiocytes (البلاعم) أدمة الجلد وهي تحدث عادة عندما تكون تراكيز ثلاثي الغليسريد البلازمية ١٠٠٠-٢٠٠٠ ملغ/دل أو أكثر (الشكل ٦).

٣- تقصي الأسباب الثانوية: يجب أن تُوجه القصة المرضية والفحص الفيزيائي نحو اضطرابات شحميات الدم الثانوية كالسكري وقصور الدرقية والمتلازمة الكلائية، وتحديد العوامل الأخرى التي قد تسبب فرط شحميات الدم كالإستروجينات والكحول ومحصرات بيتا.

٤- التقييم المخبري للشحميات والبروتينات الشحمية: إذا كان من المحتمل وجود الدقائق الكيلوسية في البلازما لعشر ساعات بعد الطعام فإنها قد تسهم بنحو ٦٠٠ ملغ/دل حداً أقصى من ثلاثي الغليسريد خلال تلك الفترة. مثالياً ينبغي معايرة شحميات البلازما مرتين على الأقل في حالة الصيام قبل البدء باتخاذ القرارات العلاجية. تُعاير شحميات البلازميا عادة بعد صيام ١٢ ساعة.

٥- المعاينة inspection: يمكن الحصول على معلومات مفيدة من معاينة المصل، خصوصاً قبل ليلة كاملة من التبريد وبعدها.

ينجم التلألؤ opalescence عن تبعثر الضوء بوساطة البروتينات الشحمية الغنية بثلاثي الغليسريد. يصبح المصل غيمياً hazy حين تصل تراكيز ثلاثي الغليسريدات إلى نحو ٢٠٠ ملغ/دل (٢,٣ ملي مول/ل). ويمكن كشف الدقائق الكيلوسية مباشرة لأنها تشكل طبقة عائمة بيضاء تشبه (الكريما).

يشير وجود تعكر في المصل إلى وجود زيادة في مستويات VLDL، في حين يشير وجود الطبقة الكريمية البيضاء وتعكر المصل تحتها إلى وجود كل من الدقائق الكيلوسية وVLDL.

٦- التقنيات المخبرية: هناك العديد من التقنيات الكيميائية المفيدة لمعايرات الكولستيرول وثلاثي



الشكل (٦)

الغليسريدات، وهما أساس التمييز بين مختلف اضطرابات البروتينات الشحمية.

عادة يقاس الكولستيرول المؤستر وغير المؤستر معاً: لذا فإن القيمة التي تذكر في التقرير المخبري تعبر عن المحتوى الكلي للكولستيرول في المصل.

ويمكن قياس مستويات LDL وHDL وApo-B وLp (a) أيضاً بتقنيات خاصة.

٧- اختيار المرضى لمعايرات شحميات البلازما: تنصح الإرشادات التي وضعت من قبل برنامج تثقيف الكولستيرول العالمي (NCEP) National Cholesterol Education Program سنة ٢٠٠١ بضرورة معايرة شحميات البلازما جميعها (كولستيرول كلي، LDL-C، HDL-C وثلاثي الغليسريد) لجميع الكهول فوق سن العشرين فما فوق مرة واحدة على الأقل كل خمس سنوات.

يبين الجدول رقم (٣) تصنيف مستويات شحميات البلازما.

المستوى ملغ/دل	التصنيف
الكولستيرول الكلي	
أقل من ٢٠٠	مرغوب
٢٠٠ - ٢٣٩	على الحد الأعلى الطبيعي
يساوي أو أعلى من ٢٤٠	مرتفع
HDL-C	
أقل من ٤٠ للرجال وأقل من ٥٠ للنساء	منخفض
أعلى من ٦٠	مرتفع
LDL-C	
أقل من ١٠٠	مثالي
١٠٠ - ١٢٩	قرب مثالي
١٣٠ - ١٥٩	على الحد الأعلى الطبيعي
١٦٠ - ١٨٩	مرتفع
يساوي أو أكثر من ١٩٠	مرتفع جداً
ثلاثي غليسريد	
أقل من ١٥٠	طبيعي
١٥٠ - ١٩٩	على الحد الأعلى الطبيعي
٢٠٠ - ٤٩٩	مرتفع
يساوي أو أكثر من ٥٠٠	مرتفع جداً

الجدول (٣) مستويات شحميات البلازما

٨- اختيار المرضى بغية المعالجة: يمكن تقسيم قرارات المعالجة إلى صنفين رئيسين:

أ- معالجة فرط شحميات الدم في المرضى الذين لديهم مرض قلبي إكليلي (مرضى الوقاية الثانوية).

ب- معالجة فرط شحميات الدم في المرضى الذين ليس لديهم مرض قلبي إكليلي (مرضى الوقاية الأولية).

ينبغي معالجة مرضى فرط شحميات الدم مع مرض قلبي إكليلي مؤسس بحزم بغية الوصول إلى المستويات المنصوح بها بالدليل الإرشادي لـ NCEP .

أهداف المعالجة:

أ- يجب أن يكون الهدف من معالجة المصابين بمرض قلبي إكليلي سريري وصول LDL-C إلى مستوى أقل من ١٠٠ملغ/دل.

ب- والهدف في بعض المرضى ذوي الخطر العالي جداً الوصول إلى مستوى أقل من ٧٠ ملغ/دل.

ج- تقترح الإرشادات العلاجية بضرورة خفض مستوى LDL-C إلى ما دون ١٦٠ملغ/دل في المرضى ذوي الخطر القليل (عامل خطر واحد)، وإلى ١٣٠ملغ/دل في المرضى ذوي الخطر المتوسط (عاملا خطر).

معالجة فرط شحميات الدم:

تهدف المعالجة إلى خفض كولستيرول البلازما بغية الوقاية من المراضة والوفيات الناجمة عن المرض القلبي الإكليلي.

الجرعة	الأدوية المتوافرة	الصنف
خالبات الحمض الصفراوي	cholestyramine	٤-١٢ غ/ مرتين يومياً
	colestipol	٥-١٥ غ/ مرتين يومياً
nicotinic acid	colesevelam	٣,٧٥-٤,٣٧٥ غ/يوم
	niacin (crystalline)	١ - ٢ غ/ثلاث مرات يومياً
الفيبرات	gemfibrozil	٦٠٠ ملغ/مرتين يومياً
	clofibrate	١ غ/مرتين يومياً
	fenofibrate	٥٠-٢٠٠ ملغ/يومياً
الستاتينات	lovastatin	١٠-٨٠ ملغ/يومياً
	pravastatin	١٠-٤٠ ملغ/يومياً
	simvastatin	٥-٨٠ ملغ/يومياً
	fluvastatin	٢٠ - ٨٠ ملغ/يومياً
	atorvastatin	١٠ - ٨٠ ملغ/يومياً
	rosuvastatin	٥ - ٤٠ ملغ/يومياً
مثبطات امتصاص الكولستيرول المعوي	ezetimibe	١٠ ملغ/يومياً
	omacor (1-g capsule contains eicosapentaenoic acid, 465 mg, and docosahexaenoic acid, 375 mg)	٤ غ/يومياً

الجدول (٤) أصناف الأدوية التي تستعمل في معالجة اضطرابات الشحميات

تشتمل خطة المعالجة على تغيير نمط الحياة (الحمية وزيادة الفاعلية الفيزيائية) والمعالجة الدوائية.

١- تغيير نمط الحياة: ينبغي أن تعطى لجميع المرضى الإرشادات اللازمة حول تحديد الدسم المشبعة القوتية والكولستيرول.

ينبغي أن تحتوي الحمية على أقل من ١٠٪ من مجموع الحريرات الكلية على شكل دسم. وأن يحدد المتناول من الكولستيرول بـ ٣٠٠ ملغ/يوم أو أقل.

يخفض تغيير نمط الحياة المستويات البلازمية من الكولستيرول بنسبة ٥٪-١٠٪: مما يؤدي إلى إنقاص الحوادث القلبية الإكليلية بنسبة ١٠٪-٢٠٪.

يمكن للألياف الذوابة أن تربط الحموض الصفراوية في الأمعاء وتحفز إطراح الكولستيرول، وتؤدي بالتالي إلى انخفاض مستويات LDL-C بنسبة ١٠٪ تقريباً.

٢- المعالجة الدوائية: تشتمل الأدوية المستخدمة في معالجة اضطرابات الشحميات على:

أ- الأدوية التي تتداخل مع امتصاص الحمض الصفراوي من الأمعاء.

ب- الأدوية التي تثبط إنشاء الكولستيرول في الخلايا.

ج- الأدوية التي تثبط امتصاص الكولستيرول من الأمعاء.

د- الأدوية التي تعمل على تثبيط إنشاء الـ VLDL وإفرازه، أو تعزز تصفية الجسيمات الغنية بثلاثي الغليسريد بتحريضها تقويض البروتينات الشحمية الغنية بثلاثي الغليسريد المتواسط بـ LPL كالنياسين والحموض الدهنية أوميغا ٣ والفيبرات.

يعتمد اختيار الدواء اعتماداً رئيسياً على نمط الشحميات المضطربة وعلى التأثيرات غير المرغوبة لكل دواء.

يبين الجدول رقم (٤) أصناف الأدوية التي تستعمل في معالجة اضطرابات الشحميات.

كما يبين الجدول رقم ٥ اختيار الدواء المعتمد على اضطراب الشحميات الرئيس:

الشحميات البلازمية المرتفعة بشكل رئيس	الأدوية
الكولستيرول الكلي	(الستاتينات) مثبطات HMG-CoA reductase
	niacin
	خالبات الحمض الصفراوي (الرواتين) resins
	ezetimibe
الكولستيرول الكلي وثلاثي الغليسريد الصيامي	مشتقات حمض الفيبريك (الفيبرات)
	مثبطات HMG-CoA reductase
	ezetimibe
	niacin
ثلاثي الغليسريد الصيامي	مشتقات حمض الفيبريك
	omega-3 fatty acids
	مثبطات HMG-CoA reductase
Lp (a)	niacin

الجدول (٥) الدواء المعتمد على اضطراب الشحميات الرئيس

٣- مثبطات HMG-CoA reductase أو الستاتينات: هناك عدة مثبطات لهذا الإنزيم الذي يحفز الخطوة الحرجة في الإنشاء الحيوي للكولستيرول.

ينظم هذا التثبيط المستقبلات LDL الخلوية ويعزز تصفية LDL من البلازما لداخل الخلايا.

كما أنها تُنقص المستويات البلازمية لثلاثي الغليسريد التي تزيد على ٢٥٠ ملغ/دل بكميات مساوية للنقص في مستويات LDL-C تقريباً. تزيد الستاتينات أيضاً المستويات البلازمية من HDL-C بنسبة ٥٪-١٠٪.

وفضلاً عن ذلك وصفت لمركبات الستاتين تأثيرات محتملة حامية للقلب لا علاقة لها بتأثيراتها الخافضة للشحميات تشتمل على تحسينها الوظيفة البطانية وزيادتها ثبات اللويحة العصيدية وإنقاصها الالتهاب وإنقاصها أكسدة البروتين الشحمي وتحسينها الدوران.

الستاتينات جيدة التحمل وتأثيراتها غير مرغوبة قليلة. يعد الاعتلال العضلي myopathy أكثرها خطورة. يعرف الاعتلال العضلي بارتفاع قيم كيناز الكرياتنين إلى ١٠ أضعاف القيمة العليا الطبيعية وهو يحدث بنسبة واحد من كل ١٠٠٠٠ مريض يتلقى الستاينات، وقد يتطور هذا الاعتلال إلى انحلال عضل مخطط مع بيلة ميوغلوبين وقصور كلوي.

ينبغي معايرة البروتين كيناز على الفور في كل مريض يتناول الستاتينات ويشكو ألماً عضلياً، وينبغي إيقاف المعالجة إذا ما تجاوزت القيم خمسة أضعاف القيم الطبيعية.

يتناسب خطر حدوث الاعتلال العضلي طرداً مع التراكيز البلازمية للستاتينات، وبالتالي يرافق تثبيط تقويض الستاتينات زيادة خطر حدوث الاعتلال العضلي. ويحدث ذلك عادة في المرضى الذين تجاوزوا الثمانين سنة وفي المصابين بعيب وظيفة الكلى أو الكبد، وفي فترات ما حول العمل الجراحي وفي المصابين بأمراض جهازية متعددة وفي الأشخاص صغيري الحجم وفي المصابين بقصور الدرقية غير المعالج.

يرافق استعمال أدوية أخرى تنقص تقويض الستاتينات حدوث اعتلال عضلي بنسبة ٥٠٪-٦٠٪ من الحالات. وأكثر التأثرات التي تترافق والاعتلال العضلي شيوعاً هي تلك التي تحدث نتيجة المشاركة بين الستاتينات والفيبرات ٣٨٪ والسكلوسبورين ٤٪ والديجوكسين ٥٪ والوارفارين ٤٪ والمضادات الحيوية من زمرة الماكروليد ٣٪ وأحياناً الفيراباميل والكيتوكونازول. ومن الجدير بالذكر أن الاعتلال العضلي قد يحدث بعد سنوات عديدة من البدء بالمعالجة.

تحدث ارتفاعات الترانس أميناز الكبدية (أكثر من ٣ أضعاف الحد الطبيعي) في نحو ١٪-٢٪ من المرضى. يجب في المرضى الذين يتناولون الستاتينات معايرة ALT حين بدء المعالجة ثم بعد ٣ أشهر من ذلك. إذا ما كانت القيم طبيعية ينبغي معايرة ALT حين يكون هناك استطباب سريري فقط.

تعد الستاتينات مضاد استطباب حين وجود مرض كبدي فعال وفي أثناء الحمل والإرضاع.

٤- خالبات الحمض الصفراوي bile acid sequestrants: هي رواتين ترتبط بالحموض الصفراوية سالبة الشحنة في لمعة الأمعاء. ولأنها لا تمتص فإنها تزيد إطراح الحموض الصفراوية في البراز حتى عشرة أضعاف.

تؤدي زيادة إطراح الحموض الصفراوية إلى زيادة أكسدة الكولستيرول لتشكيل الحموض الصفراوية في الخلايا الكبدية وبالتالي يحدث تنظيم علوي لمستقبلات LDL الكبدية يؤدي بدوره إلى تخفيض تراكيز LDL البلازمية.

تعمل خالبات الحموض الصفراوية في الأمعاء، لذا تكون تأثيراتها غير المرغوبة محددة بالتأثيرات الموضعية في الجهاز المعدي المعوي (تطبل البطن والغازات والإمساك).

قد تخفض الجرعات العلاجية من هذه العوامل مستويات الكولستيرول البلازمية بنسبة (١٥٪-٢٥٪)، ولكنها من ناحية ثانية قد تزيد مستويات ثلاثي الغليسريد البلازمية، وينبغي أن تستخدم بحذر في المرضى المؤهبين لفرط ثلاثي غليسريد الدم.

وقد تتداخل هذه العوامل مع امتصاص أدوية أخرى كالليفوثيروكسين والديجوكسين والوارفارين والمدرات الثيازيدية، لذا ينبغي تناول خالبات الحموض الصفراوية قبل ٤ ساعات أو بعد ساعة من تناول الأدوية الأخرى.

٥- النياسين: هو أقل أدوية معالجة فرط شحميات الدم تكلفة.

تخفض الجرعات العلاجية من النياسين البلوري (٢-٦ غ/يوم) كلاً من الكولستيرول الكلي والـ LDL بنسبة ١٥٪-٣٠٪، كما تخفض مستويات ثلاثي الغليسريد بنسبة ٣٠٪-٤٠٪ وترفع مستويات HDL-C بنسبة ١٤٪-٢٥٪. يخفض النياسين أيضاً تراكيز Lp (a) البلازمية بنسبة تصل حتى ٤٠٪.

آلية تأثير النياسين غير واضحة ولكن يبدو أنه يرافقه نقص إنتاج VLDL الكبدي.

أكثر التأثيرات المزعجة غير المرغوبة للنياسين هو متلازمة التبيغ flushing التي تحدث بعد فترة من تناول الدواء. ويمكن إنقاص التبيغ بالبدء بجرعات صغيرة ١٠٠ ملغ تزاد تدريجياً على مدى أسابيع أو أشهر حتى الوصول للجرعات العلاجية. وتناول الأسبيرين قبل ساعة من تناول النياسين قد يخفف التبيغ.

تعد سمية الكبد أكثر مضاعفات النياسين خطورة، وينبغي أن يلي المعالجة مراقبة لاختبارات وظائف الكبد، وينبغي إيقاف المعالجة إذا ما وصلت مستويات الترانس أميناز إلى أعلى من ٣ أضعاف المستويات الطبيعية.

النياسبان niaspan هو مستحضر مديد التحرر وأقل إحداثاً للسمية الكبدية من الشكل ثابت التحرر. يجب أن يعطى النياسبان وقت النوم بجرعة ٥٠٠-٢٠٠٠ ملغ يومياً.

٦- مشتقات حمض الفيبريك fibric acid derivatives: تشتمل الفيبرات على gemfibrozil، clofibrate وfenofibrate وهي تخفض ثلاثي غليسريد البلازما بنسبة ٤٠٪ تقريباً، وتزيد مستويات HDL-C بنحو ١٠٪، لكن تأثيرها في LDL-C ضئيل. تعطى الفينوفيبرات مرة واحدة يومياً أما بقية العوامل فتعطى مرتين يومياً.

تشتمل التأثيرات غير المرغوبة على عدم الارتياح المعدي المعوي وزيادة حدوث الحصيات المرارية الكولستيرولية. ينبغي أن تستعمل مشتقات حمض الفيبريك بحذر شديد في المصابين بالقصور الكلوي لأن هذه الأدوية تطرح في البول. والمصابون بهذه الحالة عرضة لزيادة خطر حدوث الاعتلال العضلي.

يعد الفينوفيبرات - الذي لا يتداخل مع استقلاب الستاتين - الدواء المفضل للمشاركة مع الستاتينات لأن خطر حدوث الاعتلال العضلي نتيجة هذه المشاركة ضئيل. ومن ناحية ثانية لا حاجة لتعديل جرعة الفينوفيبرات في المصابين بالقصور الكلوي.

٧- مثبطات امتصاص الكولستيرول المعوي: الـ ezetimibe هو الدواء الأول الذي يثبط امتصاص الكولستيرول من قبل الخلايا المعوية. باستخدامه دواءً مفرداً تخفض الجرعة المعيارية من ezetimibe (١٠ملغ) الـ LDL-C بنسبة ١٥٪-٢٠٪.

يستخدم الدواء عادة معالجة تشاركية مع الستاتينات، وهو يزيد التخفيض الناجم عن الستاتينات بنسبة ١٥٪-٢٠٪.

٨- الحموض الدهنية أوميغا ٣ Omega-3: لهذه الحموض الدهنية (eicosapentaenoic acid أو(EPA) وdocosahexaenoic acid (DHA) المشتقة من الأسماك عدد من التأثيرات في مستويات شحميات البلازما والتأثيرات المضادة اللانظمية تنقص من خطر الموت المفاجئ.

أجازت هيئة الأغذية والأدوية الأمريكية استخدام مستحضر omacor لاستطباب واحد هو فرط ثلاثي غليسريد الدم في الأشخاص الذين تتجاوز مستوياته عندهم ٥٠٠ ملغ/دل.

تحتوي كبسولة omacor على ٤٦٥ ملغ EPA و ٣٧٥ ملغ DHA. تبلغ الجرعة المنصوح بها للمرضى ٤ كبسولات يومياً وهي تنقص مستويات ثلاثي الغليسريد بنسبة ٥٠٪ وترفع HDL-C بنسبة ١٠٪، وتخفض VLDL-C بنسبة ٤٠٪ وترفع LDL-C بنسبة ٥٠٪. وإجمالاً ينقص معدل الكولستيرول الكلي / HDL-C بنحو ٢٠٪.

لا تؤثر هذه الحموض في استقلاب الستاتين، وبالتالي لا تزيد خطر الاعتلال العضلي حين استخدامها مشاركة مع الستاتينات.

البدانة

نهاد خليفة

البدانة obesity مشكلة صحية ثابتة في الدول المتطورة. وتعرِّف منظمة الصحة العالمية البدانة بزيادة مشعر كتلة الجسم (BMI >30Kg/m²)، وتعدها مشكلة واسعة الانتشار على مستوى العالم، وتنتشر في دول العالم النامي حديثاً على نحو واسع.

تعد البدانة مشكلة صحية سهلة التشخيص بتأمل المريض فحسب، ويعاني كثير من المرضى بدانةً بسيطة، ولكنها في بعض الحالات مظهر لمشكلة صحية أخرى (الجدول ١)، ولكن حتى في البدانة المرافقة لحالات مرضية يكون الوارد من الحريرات متجاوزاً المصروف منها عادة في مدة زمنية طويلة. ويسهم عدم التوازن الهرموني عند النساء (كما في مرحلة ما بعد سن الإياس، وحين استخدام موانع الحمل الهرمونية) في زيادة الوزن في معظم الحالات، وتعزى غالباً إلى حبس السوائل. وتجدر الإشارة إلى أن طعام البدين ليس من الضروري أن يكون أكثر كمية من طعام غيره ولكنه بالضرورة أكثر من حاجته.

الآليات المقترحة:

أولاً- العوامل البيئية والوراثية:

يصعب الفصل بين العوامل البيئية والوراثية حين دراسة البدانة. وتشير الدراسات الجارية على توائم متماثلي الزيجوت ومتغايري الزيجوت (عاشوا سوية أو منفصلين) إلى أنَّ دورَ العامل الوراثي في اختلاف مشعر كتلة الجسم يصل إلى ٧٠٪ وذلك مع التقدم بالعمر، في حين يبقى دور العامل البيئي في سن الطفولة محدوداً. ولكنَّ الدراسات الغذائية نفسها تشير إلى أنَّ البدانة لا تحدث عند كل التوائم، وهذا ما يفترض دوراً ما للعوامل البيئية المختلفة.

وقد كشف البحث عن العوامل الوراثية جين البدانة المشهور (ob)، وكان ذلك بدايةً عند الفئران البدينة (ob ob)، ثم وجد عند الإنسان البدين. حُدِّد الجين ob على نحو واضح في النسيج الشحمي الأبيض والأسمر brown and white adipose tissue على الصبغي ٧، وهو مسؤول عن إنتاج بروتين يعادل وزنه الجزيئي (16 kDa)، سمي بالليبتين leptin. وقد أوضحت الدراسات أنَّ طفرة وراثية عند فئران (ob ob)، تصيب الجين ob تقود إلى إنتاج ليبتين غير فعال وظيفياً، وأن إعطاء الليبتين الطبيعي لهذه الفئران السمينة يُنقِصُ من معدل تناولها للطعام ويصحح ظاهرة البدانة. وقد كُشِفت في الإنسان حالات بدانة وراثية نادرة ومشابهة لما سبق، يكون فيها الليبتين غير فعال، ولكن الأمر يختلف في الإنسان في معظم حالات البدانة. وقد أشارت الدراسات في البدينين إلى وجود مستوى عالٍ جداً من الـ leptin mRNA في النسيج الشحمي قياساً بالشاهد، كما أنَّ مستوى الليبتين المصلي عالٍ جداً، وإلى علاقةٍ طرديةٍ مع مشعر كتلة الجسم، وأنَّ إنقاص الوزن التالي لتحديد الوارد الغذائي يُنقِصُ بشدة مستوى الليبتين المصلي. وخلافاً لما في فئران التجربة (ob ob) تكون بنية الليبتين طبيعية، وشذوذات الليبتين ليست السبب الأساسي للبدانة عند الإنسان.

يُفرَز الليبتين من الخلايا الشحمية، ويُعتقد أنه يعمل بآلية التلقيم الراجع بين النسيج الشحمي والدماغ، ضابطاً

المتلازمات الوراثية المترافقة بقصور الغدد التناسلية: - متلازمة Prader-Willi. - متلازمة Laurence-Moon-Biedl. قصور الغدة الدرقية.
متلازمة كوشينغ. متلازمة Stein-Leventhal. الأدوية المحدثة للبدانة (مثل الـ corticosteroids). أذيات الوطاء (مثل الرضوض والأورام).
الجدول (١) الحالات التي تعد البدانة أحد مظاهرها

لتخزين الشحوم lipostat، وذلك بتنظيم آلية الجوع والشبع التي تتحكم بها عوامل أخرى كثيرة. وتجدر الإشارة في هذا المجال إلى أن حدوث البدانة ينحصر إلى حد كبير في الإنسان والحيوانات المنزلية، أو تلك التي تعيش أسيرة في حدائق الحيوان.

ثانياً- الوارد الغذائي:

ترتبط عوامل كثيرة بالبيئة المنزلية كالحالة المادية، وكثرة تناول الحلويات والوجبات السريعة، وكل ذلك يؤثر في الوارد الغذائي. وبعض الناس يأكلون كمية أكبر من الطعام في بعض الظروف كما في فترات العمل المجهد والحمل، ولكنهم لا يستطيعون بعد ذلك العودة إلى نمط طعامهم المعتاد. وتعزى زيادة البدانة في الوسط الاجتماعي الفقير إلى نوعية الأغذية المستهلكة (أغذية غنية بالسكريات والمواد الدسمة). وتؤدي العوامل النفسية وطرق تقديم الطعام دوراً مهماً في تطور البدانة. يأكل البدين عادة أكثر من المعتاد، ومع مرور الزمن قد يقود وارد غذائي زائد (مهما كان ضئيلاً) قياساً بالمصروف الحروري اليومي إلى تجمع الشحوم على نحو مهم. ومثال ذلك أن زيادة ١٠ كيلو كالوري في الوارد الغذائي يومياً قد تؤدي إلى زيادة الوزن زيادة قد تصل إلى ١٠كغ في فترة ٢٠ سنة.

ثالثاً- ضبط الشهية:

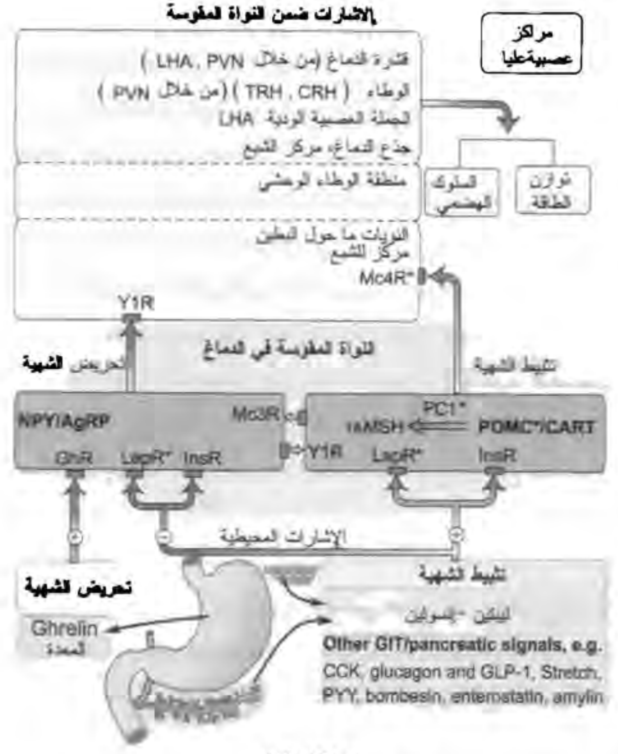
تُعرَّف الشهية على أنها الرغبة في الطعام، ونقطة البدء في تناوله، وبعد ذلك يحدث الشبع الذي تتداخل في حدوثه عوامل عديدة:

١- تمدد المعدة والعفج.

٢- تحرر كثير من المواد المحيطية والمركزية في سياق الطعام مثل (cholecystokinin، bombesin، glucagon-like peptide (GLP-1)، enterostatin، somatostatin)، وكلها تتحرر من الأمعاء الدقيقة، وتفرز المعثكلة بدورها الغلوكاكون والإنسولين.

أما مركزياً فتوجد في منطقة الوطاء مراكز عديدة تتشارك في تكامل كل الإشارات المتداخلة في الشهية والشبع وتنظيم وزن الجسم، إذ يوجد في النواة المقوّسة طريقان مركزيان: الأول لتحريض الشهية central appetite-stimulating pathway، والثاني لنهيها central appetite-suppressing pathway. (كما هو موضح في الشكل ١).

تتفاعل هذه الطرق بعضها مع بعض في منطقة الوطاء الوحشي الذي يتصل بالأجزاء الأخرى من الدماغ، ويؤثر في الجملة العصبية الذاتية، وفي السلوك الهضمي Ingestive



الشكل (١)

المؤثرات المحيطية والطرق المركزية المتداخلة في ضبط حدثية الأكل

- المؤثرات المحيطية (المحرّضة والمثبّطة) والطرق المركزية وتتضمن NPY/AgRP (Neuropeptide Y/Agouti-related protein) وهي تتدخل في طريق تحريض الشهية. والـ POMC/CART (Pro-Opiomelanocortin/Cocaine and Amfetamine- regulated ranscript) وهي مسؤولة عن طريق تثبيط الشهية. إن الـ POMC يتحول إلى Melanocortins متضمناً الـ α−MSH stimulating-(α-melanocyte hormone) وذلك بتواسط خميرة (PC1 (convertase prohormone

- البقع الحمراء في الشكل هي مستقبلات للعديد من الهرمونات: (GhR= Ghrelin receptor; LepR=Leptin receptor; InsR=Insulin receptor; Mc3R=Melanocortin 3 receptor; Mc4R=Melanocortin 4 receptor; Y1R=Y1 subtype of neuropeptide Y (NPY) receptor)

- النجوم (*) تشير إلى طفرات وراثية أدت إلى حدوث البدانة عند البشر. CCK=cholecystokinin; CRH=corticotrophin-releasing hormone;GLP-1=glucagon-like peptide; PVN=paraventicular nucleus; PYY=peptide YY; TRH=thyrotrophin-releasing hormone.

behaviour. وتتأثر هذه الطرق المركزية على نحو راجع بمختلف الإشارات المحيطية التي يمكن أن تُصنَّف على أنها محرضات ومثبطات للشهية.

النهي المحيطي للشهية peripheral appetite-suppressing: ويبرز هنا شأن الإنسولين والليبتين، ويعملان مركزياً على تفعيل طريق نهي الشهية ونهي طريق تفعيل

الشهية. وتعد هذه الهرمونات محرضات ذات تأثير مديد long-term signals. أما الببتيد PYY - الذي تنتجه خلايا L في الأمعاء الغليظة والقسم الأخير من الأمعاء الدقيقة جواباً على تناول الطعام- فإنّه يتحرر باكراً بعد فترة قصيرة من تناول الطعام، ويُعتقد بأن له شأناً في إنقاص الشهية على نحو جزئي، وذلك عبر نهي طريق تحريض الشهية.

التحريض المحيطي للشهية peripheral appetite-stimulating: ويبرز هنا شأن الـ ghrelin، وهو ببتيد تنتجه الخلايا المُفرزة للحمض في المعدة، وهو أول ببتيد هضمي محرض للشهية عُرف، ويكون مستواه المصلي عالياً قبل بدء الطعام، ويتناقص سريعاً بعد ذلك مع ارتفاع مستوى الغلوكوز المصلي، وذلك على عكس الببتيد PYY الذي يزداد سريعاً بعد تناول الطعام. كما أن الـ ghrelin قد يعمل منبهاً طويل الأمد: إذ يكون تركيزه المصلي عند الأشخاص ثابتي الوزن على علاقة عكسية مع مشعر كتلة الجسم، وذلك على عكس الإنسولين والليبتين فعلاقتهما طردية مع مشعر كتلة الجسم. من جهة أخرى يزداد إفراز الـ ghrelin أيضاً في حالات عديدة يكون فيها التوازن الحروري سلبياً كالجهد الفيزيائي على المدى الطويل، والحميات الشديدة والمديدة، والقهم العصبي، والأورام الخبيثة، والقهم القلبي المنشأ، وعلى العكس ينقص إفرازه بعد عملية مجازة المعدة (vertical banded gastric bypass surgery).

إنّ الطفرات الوراثية التي تصيب هذا الطريق عند الإنسان هي طفرات متنحية recessive mutation ونادرة، باستثناء الطفرة الوراثية التي تصيب الـ Mc4R والتي تبدو سائدة dominant وشائعة إذ تعد مسؤولة عن ٢-٦٪ من أسباب البدانة عند الإنسان.

وهناك جملةٌ أخرى تدعى الـ **endocannabinoid system:** تتدخل في آلية التنظيم المركزي والمحيطي لفعل تناول الطعام، وضبط التوازن الحروري energy balance.

تعزى جائحة البدانة أساساً إلى تبدلات السلوك ونمط الحياة. أما العوامل الوراثية فشأنها يختلف من شخص إلى آخر وقد أدى كل ذلك إلى مضاعفة مستوى البدانة ثلاث مرات في بريطانيا خلال الخمس والعشرين سنة الأخيرة، وإلى ازديادها السريع في الدول النامية.

رابعاً- صرف الطاقة:

ويتم بطريقين أساسين:

١- معدل الاستقلاب الأساسي basal metabolic rate (BMR): وهو عالٍ عند البدينين أكثر من النحيفين، وليس هذا مفاجئاً، إذ إنّ البدانة تترافق وزيادة كتلة الجسم الغث (أي غير العظمي) lean body mass.

٢- الفعالية الفيزيائية physical activity: يميل البدينون إلى صرف حروري أعلى من النحيفين في سياق الجهد الفيزيائي، ذلك أنّ الكتلة المتحركة عندهم أكبر. من جهة أخرى فإن معظم البدينين قليلو الحركة عادة. وللفعالية الفيزيائية شأن محدود في ضياع الوزن. ومع ذلك وبسبب تجمع الشحوم الخفي عبر السنين، فإنّ أي تبدل في الميزان الحروري قد يكون مساعداً.

خامساً- توليد الحرارة:

يُصرف نحو ١٠٪ من الوارد الحروري الغذائي على تنظيم حرارة الجسم، ولا علاقة لهذا المصروف بالفعالية الفيزيائية، وتشير بعض الدراسات إلى أنّ الصرف الحروري في سياق عملية الهضم أخفض عند البدينين.

وتشير الدراسات في الحيوان إلى أن النسيج الشحمي الأسمر عندما يُحرَض بالبرد أو بالطعام يزيد من تبديده للطاقة الموجودة في الأطعمة على شكل حرارة، ويعد هذا الأمر المركب الأهم في عملية التوازن الحروري في الثدييات الصغيرة. ولكن يبدو أن شأنه في توليد الحرارة عند الإنسان محدود وأهميته السريرية مشكوك فيها.

مراضة البدانة ومعدل الوفيات الناجمة عنها:

يبقى خطر الموت الباكر أعلى عند البدينين، ويعزى ذلك إلى كثرة الإصابة بالداء السكري والأمراض القلبية الوعائية والحوادث الوعائية الدماغية، وكلما كانت البدانة أشد كان خطر المرض والموت أكبر، ومثال ذلك: إن الرجال الذين يزيد وزنهم ١٠٪ على الوزن المثالي يزيد خطر الموت فيهم ١٣٪، ويرتفع هذا الخطر إلى ٢٠٪ مع زيادة الوزن أكثر من ٢٥٪، وتبدو هذه الزيادة في خطر الوفاة أقل عند النساء وعند المسنين فوق عمر الـ ٦٥ سنة، مما يوحي بأن البدانة ليست عامل خطر مستقل، ومع ذلك فإن إنقاص الوزن يُنقص نسبة الوفيات، والمزايا تكون أكثر وضوحاً في الأشخاص البدينين (الجدول ٢).

التظاهرات السريرية:

يعرف كثيرٌ من المرضى البدينين مشاكلهم الصحية جيداً، وهم في الوقت نفسه غافلون عن معرفة الأطعمة الأساسية المحدثة للبدانة، وتُعزى كثير من الأعراض إلى مشاكل نفسية وضغوط اجتماعية، مثال ذلك المرأة البدينة التي لا تستطيع أن تجد ثياباً جميلة وعصرية ترتديها.

تُقيم شدة البدانة من جداول الوزن المثالي، كجداول مشعر

الوفيات	نقص الوفيات (بكل الأسباب) بنسبة ٢٠-٢٥٪ نقص الوفيات الناجمة عن الداء السكري بنسبة٣٠- ٤٠٪ نقص الوفيات الناجمة عن الأورام بنسبة ٤٠-٥٠٪
الضغط الشرياني	نقص في مستوى الضغط الشرياني الانقباضي والانبساطي بمعدل ١٠ملم
الداء السكري	نقص خطر تطور الداء السكري بنسبة ٥٠٪ نقص مستوى سكر الدم الصباحي ٣٠-٥٠٪ نقص مستوى الـHbA1c ١٥٪
شحوم المصل	نقص مستوى الكولسترول الكلي ١٠٪ نقص مستوى الـ LDL ١٥٪ نقص مستوى الشحوم الثلاثية ٣٠٪ زيادة مستوى الـ HDL ٨٪

الجدول (٢) مزايا إنقاص الوزن١٠ كغ عند مريض وزنه ١٠٠كغ

كتلة الجسم BMI وفقاً لتصنيف منظمة الصحة العالمية WHO (الجدول٣).

ويمكن تقييم شدة البدانة اعتماداً على ثخانة ثنية الجلد، كقياسها فوق العضلة مثلثة الرؤوس، وقيمتها الطبيعية ٢٠ ملم في الرجل و٣٠ ملم في المرأة. أما البدانة المركزية فيمكن تقييمها بحساب نسبة محيط الخصر/ محيط الورك، وتكون أكثر من١ في الذكور وأكثر من ٠,٩ في الإناث، وهي تترافق عادة وخطورة استقلابية وقلبية وعائية عالية، وارتفاع نسبة الوفيات ارتفاعاً شديداً مقارنة بالبدانة المحيطية عندما يكون محيط الخصر/ محيط الورك أقل من ٠,٨٥ في الذكر وأقل من ٠,٧٥ في الأنثى. وتعزى هذه الخطورة العالية في البدانة المركزية (ولاسيما حين تتوضع الشحوم داخل البطن) إلى حساسية هذه التوضعات الشحمية الحشوية لتأثير حالات الشحوم، مما يؤدي إلى ارتفاع وشذوذات مهمة في شحوم المصل تكون أشد خطورة. ويلخص الجدول (٤) أهم المضاعفات المرافقة للبدانة.

يبدو أنَّ العلاقة بين أمراض القلب الوعائية وفرط شحوم الدم والتدخين وتدني درجة الفعالية الفيزيائية والبدانة علاقة معقدة، ويبرز هذا التعقيد جلياً حين تفسير سبب الوفيات، وربما يعود ذلك إلى كثرة العوامل المرضية المتداخلة في البدينين. فكثير من الدراسات لم تستطعْ أنْ تُميِّزَ بين أنماط الجهد الفيزيائي المفيد، يُضاف إلى ذلك الأخطاء

تصنيف WHO	BMI (kg/m²)	أخطار البدانة
زيادة وزن	٢٥-٣٠	أخطار خفيفة
بدانة	> ٣٠	
درجة I	٣٠-٣٥	أخطار معتدلة الشدة
درجة II	٣٥-٤٠	أخطار شديدة
درجة III	> ٤٠	خطر شديد جدا

الجدول (٣) تصنيف البدانة والأخطار الناجمة عنها باعتماد مشعر كتلة الجسم (BMI)

المضاعفات المرافقة للبدانة
- مضاعفات نفسية - أذيات المفاصل (فصال عظمي osteoarthritis) - دوالي الأوردة - الفتوق الحجابية - حصيات المرارة - مضاعفات ما بعد الجراحة -إجهاد العمود الفقري - كثرة الحوادث - اضطرابات التنفس في أثناء النوم - فرط الضغط الشرياني - عسر التنفس - نقص التروية القلبية - السكتة الدماغية - الداء السكري نمط٢ - فرط شحوم الدم - اضطرابات الدورة الشهرية - زيادة نسب المراضة والوفيات - زيادة نسبة الإصابة بالأورام - قصور القلب
الجدول (٤)

في قياس الضغط الشرياني (كالخطأ مثلاً حين عدم استخدام مقياس ضغط ذي كم كبير لذراع كبيرة). ومع كل ذلك يبقى دور البدانة كبيراً في كل هذه الأمراض، والاستثناء الوحيد هو في زيادة الوزن التالية لوقف التدخين، إذ تكون الفائدة هنا أهم من علاج أي من عوامل الخطر الأخرى، كما أن الرياضة يمكن أن تساعد كثيراً على مكافحة البدانة ومشاكلها، فالبدين الرياضي قد يكون مماثلاً في الخطر القلبي الوعائي، وربما أقل، مقارنة بالنحيف غير الرياضي.

المتلازمة الاستقلابية metabolic syndrome:

كَثُرَ الحديث عنها واختلف تصنيفها، فهي واسعة الانتشار في العالم، وتقف وراء ازدياد حدوث المرض القلبي الوعائي. وتشخيصها سهل بالاعتماد على المعايير المخبرية والعلامات الحيوية المعتادة، إضافة إلى قياس محيط الخصر. وفي الجدول (٥) تتبين المعايير التشخيصية للمتلازمة الاستقلابية بحسب البرنامج الوطني للتثقيف ضد الكولسترول ATP III NCEP والاتحاد الدولي للسكري IDF.

مع ملاحظة ما يلي:

١- تعتمد الـ IDF زيادة محيط الخصر علامة أساسية لتشخيص المتلازمة الاستقلابية، وتبقى هذه العلامة أقل تشدداً في تصنيف الـ ATP III NCEP.

٢- تعتمد الـIDF أرقاماً منخفضة لمحيط الخصر توافق $BMI = 25kg/m^2$، وأرقاماً منخفضة لمستوى سكر الدم الطبيعي، وعليه فإن نسبة انتشار المتلازمة الاستقلابية وفق معايير الـ IDF تكون أعلى مقارنة بمعايير الـ ATP III NCEP، هذه المعايير المشددة تحدد على نحو أكثر دقة الأشخاص ذوي الخطورة العالية في مراحل باكرة، وتمكن من اتخاذ الإجراءات الوقائية والعلاجية المناسبة.

٣- إن زيادة الوزن والبدانة والمقاومة على الأنسولين والاضطرابات الاستقلابية الناجمة عنها تجعل بعضهم يعتمد الـ BMI معياراً أساسياً بدلاً من محيط الخصر في تقييم المتلازمة الاستقلابية.

٤- إن المتلازمة الاستقلابية خليط من عوامل الخطر، وتتجلى أهمية شأنها السريري في التنبؤ بالخطر القلبي الوعائي. هذا الخطر الذي جعل من تدبير المتلازمة

عامل الخطر		ATP III NCEP ثلاثة من خمسة مظاهر	IDF محيط خصر كبير + مظهران آخران
محيط الخصر	- رجال - نساء	> ١٠٢سم > ٨٨سم	> ٩٤سم > ٨٠سم
شحوم ثلاثية		> ١٥٠ ملغ/دل	> ١٥٠ ملغ/دل
كولسترول HDL	- رجال - نساء	< ٤٠ملغ/دل < ٥٠ ملغ/دل	≤ ٤٠ ملغ/دل < ٥٠ ملغ/دل
الضغط الشرياني		≤ ١٣٠/≤ ٨٥ ملمز	≤ ١٣٠/≤ ٨٥ ملمز
سكر الدم الصيامي		≤ ١١٠ ملغ/دل	≤ ١٠٠ملغ/دل

الجدول (٥) المعايير التشخيصية للمتلازمة الاستقلابية

الاستقلابية وعلاجها هدفاً لدراسات كثيرة، اتفقت جميعها على أهمية الحمية الغذائية والرياضة وإنقاص الوزن، وربما العلاج الدوائي الهادف إلى ضبط الضغط الشرياني والشذوذات الاستقلابية على مستوى سكر الدم والبروفيل الشحمي واضطرابات التخثر.

المعالجة:

١- الحمية الغذائية:

إنقاص الوارد الحروري هو أساس الحمية الغذائية، ومعظم أنواع الحميات تسمح يومياً بوارد حروري يقارب ١٠٠٠ كيلو كالوري. وقد يسمح بزيادتها إلى ١٥٠٠ كيلو كالوري عند الذين يمارسون جهداً فيزيائياً كبيراً. ويقترح بعضهم حميات شديدة خلال فترة زمنية قصيرة، ولكن من المؤكد أن الحمية التي لا يرافقها تغيُّر جدي في نمط الحياة ستكون نتيجتها الإخفاق لاحقاً وسريعاً. ويشدد الكثيرون على أهمية إطالة أمد الحمية الغذائية مدة زمنية كافية: لأنَّ ذلك يساعد على فقدان كميات كبيرة من الشحوم. وفي كل الأحوال يبدو أنه ليس من الصعب على معظم البدينين فقدان عدة كيلو غرامات من الوزن خلال المراحل الأولى للحمية، ولكنَّ نسبةَ النجاح على المدى الطويل تبقى أمراً شاقاً لا تتجاوز الـ ١٠٪.

تهدف معظم الحميات الغذائية إلى إنقاص الوزن بمعدل ١كغ تقريباً في الأسبوع، ويكون نقص الوزن في البدء سريعاً نسبياً على حساب فقدان الماء والغليكوجين والبروتين، ولكن فقد الوزن يصبح شاقاً وبطيئاً جداً بعد ٣-٤ أسابيع من البدء: لأنَّ ضياع الماء يقل، وضياع الشحوم يحتاج إلى وقت وصبر طويلين.

ومِنَ المهم أنْ يفهمَ المرضى معنى الوارد والمصروف من الحريرات، ويمكن الحصول على أفضل النتائج بتثقيف المرضى المهتمين، وبوجود فريق تثقيفي متخصص، إذ إنَّ ذلك يُحَسِّنُ من مطاوعة المريض. ومن الوصول إلى الأهداف العلاجية. والجدير بالذكر أنَّ نقص ١٠٪ من الوزن الأساسي يعد من قبل بعضهم نجاحاً أولياً مهماً، يُخَفِّضُ كثيراً من مخاطر البدانة (الجدول ٥).

وزيادة الجهد الفيزيائي تزيد من الصرف الحروري، ويجب تشجيع ذلك ما لم يكن هناك مضادُ استطباب. إن نجاح ضبط الوزن يحتاج إلى اجتماع كلِّ العوامل ولاسيما الحمية الغذائية والجهد الفيزيائي الكافي والمنظم، ومع أن نتائج الجهد الفيزيائي وحده تبقى متواضعةً على المدى الطويل فإنَّ للجهد المنظَّم (٣٠ دقيقة/يومياً) شأناً مهماً في تحسين الصحة العامة.

يجب أن تكون الحمية الغذائية غنية بالبروتين والفيتامينات والعناصر النادرة، ومثال ذلك: إنَّ حميةً تعادلُ ١٠٠٠ كيلو كالوري في اليوم يجبُ ألا يقل الواردُ البروتيني فيها عن ٥٠غرام ونحو ١٠٠غرام من الكاربوهيدرات و٤٠غرام من الدسم، مع تأكيد أنَّ الكاربوهيدرات يجب أنْ تكون معقدة، وضرورة الابتعاد عن الكاربوهيدرات البسيطة سريعة الامتصاص. أما الكحول ويحتوي على ٧ كيلو كالوري/غرام فيجب النصح بعدم استعماله أبداً، وأما الفيتامينات والمعادن فيجب الانتباه لتعويضها على نحو كافٍ في سياق الحميات

الغذائية، مع العلم أنَّ مثل هذا التعويض ربما لا يكون ضرورياً دوماً. وباختصار فإنَّ الحمية المتوازنة أفضل قيمة وأكثر سلامة من الحميات المنحّفة المنتشرة انتشاراً واسعاً في المحلات التجارية.

إنَّ كثيراً من الأشخاص يتأرجحون في وزنهم في سياق الحميات المتكررة، يقل وزنهم ثم يزيد، وغالباً ما تكون زيادة الوزن أكبر، والخطر في هذا التأرجح كما تشير دراسات كثيرة يكمن في تطور أمراض القلب الإكليلية.

لقد أصبح عالم الحميات الغذائية بلا حدود، فمنها ما هو ناقص الشحوم، ومنها ما هو ناقص الكربوهيدرات... وبعضها يناسب بعض الناس أكثر من غيرهم، **والتلخيص التالي يوضح بعض النقاط المتعلقة بهذه الحميات:**

أ- تؤدي كل أنواع الحميات الغذائية ناقصة الحريرات إلى نقص الوزن والنسيج الشحمي، ولكن كثيراً منها لا يحترم تركيبه توازن الغذاء.

ب- يكون نقص الوزن على المدى القصير سريعاً في الحميات ناقصة الكربوهيدرات، نتيجة ضياع سوائل الجسم الكبير، ولكن هذا الضياع يُستعاد سريعاً بعد إيقاف الحمية التي هي بطبيعتها غير متوازنة، ولا يمكن أن تستمر طويلاً.

جـ- الحميات ناقصة الدسم هي ناقصة الفيتامين E والفيتامين B12 والـ Zinc. أما الحميات ناقصة الكربوهيدرات بشدة فهي غذائياً غير كافية، ويمكن أن تؤدي إلى حالات عوزية.

د- في الحميات ناقصة الدسم ينقص مستوى الـ LDL والشحوم الثلاثية ويزداد الـ HDL، أما الحميات ناقصة الكربوهيدرات فتحدث نقصاً مهماً في الشحوم الثلاثية والـ HDL ولا يتبدل الـ LDL.

هـ- قد تسبب الحميات ناقصة الكربوهيدرات وعالية الدسم والبروتين على المدى الطويل زيادة في حدوث تخلخل العظام والحصيات الكلوية والعصيدة الشريانية وذلك نتيجة للمستوى العالي من الدسم المشبعة والكولسترول، ونقص الفواكه والخضار والحبوب الكاملة.

و- الحميات الخفيفة ناقصة الحريرات **low energy density diets**: هي حميات غنية بالألياف والكربوهيدرات المعقدة، وقد تؤدي إلى نتائج جيدة، ولكنها غير مُستساغة قياساً بالحميات المتوازنة، ولهذا تأثيره في مطاوعة المريض على المدى الطويل.

ز- أما السوائل كالمشروبات ناقصة الحريرات soft drinks فتبدو أقل إحداثاً للشبع من الطعام الصلب، ولكن الجوع في سياق الحمية سبب مهم لإخفاقها.

٢- المعالجة السلوكية:

الهدف من تعديل السلوك هو تشجيع المريض على تغيير نمط حياته، وتغيير عاداته الغذائية، وزيادة الفعالية الفيزيائية، إضافة إلى أن تثقيف العائلة قد يكون مفيداً ولا سيما حين تكون البدانة مشكلةً تعني طفلاً أو أطفالاً ضمن العائلة. وتحتاج مثل هذه المعالجة السلوكية النفسية إلى وقت طويل وكلفة عالية.

٣- المعالجة الدوائية:

يمكن الاعتماد على المعالجة الدوائية لوقت قصير (حتى ثلاثة أشهر)، إضافة إلى النظام الغذائي، ولكنها لا يُمكن أن تكون بديلاً عنه.

أ- الأدوية ذات التأثير المركزي centrally acting drugs:

● **الأدوية التي تؤثر في الطريق السيروتونيني والنورادرينالييني** serotoninergic and noradrenergic pathways: مثل الـ tesofensine والـ sibutramine الذي سُحب مؤخراً من الأسواق.

● **حاصرات مستقبلات الـ cannabinoid-1**: وهي تعمل على مستوى جملة endocannabinoid. وقد سحبت حالياً من السوق الدوائية بسبب ازدياد خطر الهمود والانتحار.

● **الأدوية ذات التأثير النورادرينالييني noradrenergic pathways**: ولها فعلٌ ناهٍ للشهية، ولكنها جميعها سحبت في بريطانيا بسبب تأثيراتها القلبية الوعائية السيئة.

ب- الأدوية ذات التأثير المحيطي peripherally acting drugs:

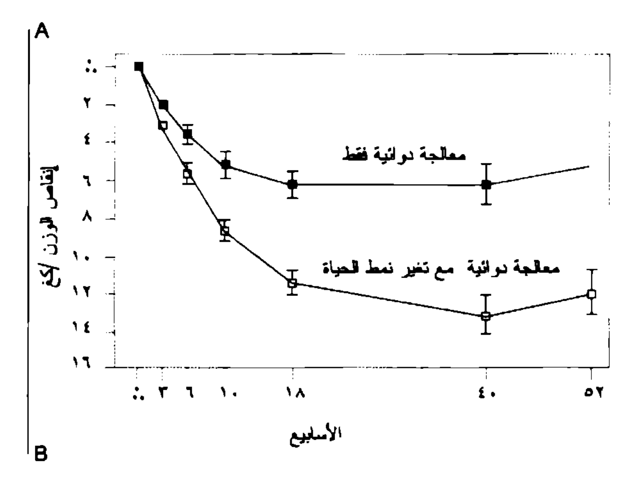
● **الأورليستات Orlistat**: دواء يساعد على إنقاص الوزن بإنقاص الامتصاص المعوي للدسم، وذلك بتعطيل خميرة الليباز المعثكلية والمعدية، ولكن زيادة الوزن تعود سريعاً بعد إيقاف العلاج. استعملت هذه الأدوية (في دراسات عديدة) وعلى نحو مستمر مدة طويلة وصلت حتى السنتين، وقد يعاني المريض من الإسهال في أثناء استعمالها، ولتجنب هذا التأثير المزعج يُنصح بتناول الأغذية قليلة الدسم، وهذا بنفسه يسهم في إنقاص الوزن.

● **الأنكريتين incretins**: وهي هرمونات هضمية يذكر منها الـ glucagon-like peptide-1 (GLP-1) والـ glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP). استعملت هذه الهرمونات في علاج الداء السكري نمط٢، ولها تأثير ناهٍ للشهية شجع على استعمالها في علاج البدانة.

وأهم الأدوية لعلاج البدانة والتي وافقت عليها الإدارة

الأمريكية للأدوية FDA هي Sibutramine Hcl وOrlistat. إلا أن السيبوترامين سحب مؤخراً من الأسواق.

وقد تبين في دراسة على الأورليستات والسيبوترامين على مدى سنة أنّ التأثير الخافض للوزن كان ضعيفاً (٢,٧كغ، ٤,٣كغ على التتالي). وأشارت دراسات أخرى بوضوح إلى أن المشاركة بين تعديل نمط الحياة والمعالجة الدوائية كان لها أفضل النتائج على إنقاص الوزن قياساً بالمعالجة الدوائية منفردة (الشكل ٢).



الشكل (٢)

٤- المعالجة الجراحية:

تُستعمل الجراحة في بعض حالات البدانة الشديدة (BMI > 40 Kg/m²)، والبدانة الأقل شدة (BMI > 35 Kg/m²)، التي ترافقها مضاعفات، وذلك بعد إخفاق المعالجة الطبية التقليدية. والمعالجات الجراحية على الطريق الهضمي متعددة، **ويمكن تصنيفها في مجموعتين:**

- **إجراءات جراحية حاصرة restrictive procedures**: وهي تحد من المقدرة على الأكل.
- **إجراءات جراحية تحد من الامتصاص malabsorptive procedures**: وهي تحد من مقدرة الأمعاء على امتصاص المواد الغذائية.

والدراسات على جراحات البدانة مقارنة بالمعالجات غير الجراحية تشير إلى نتائج جيدة لهذه الجراحة تصل إلى نقص وزن يصل إلى ٢٣-٣٧ كغ، ويستمر مدة تزيد على ٨ سنوات، ويرافقه تحسن واضح في نوعية الحياة، وندرة المشاكل المرضية المرافقة عادة للبدانة. **ومن هذه الجراحات:**

أ- المجازة المعدية Roux-en-Y gastric bypass: ويحقق هذا الإجراء الجراحي هدفين: تحديد حجم المعدة، وإنقاص امتصاص العناصر الغذائية، وذلك عبر مفاغرة معدية صائمية. وهو كغيره من الإجراءات المحددة للامتصاص يمكن أن تؤدي إلى عوز في بعض العناصر الغذائية، مما يستوجب متابعة المريض متابعة جيدة على المدى الطويل.

ب- التحويل الصفراوي المعثكلي biliopancreatic diversion: وهو إجراء جراحي يهدف إلى إحداث نقص في الامتصاص، ويحتاج إلى تقييم على المدى الطويل.

جـ- ربط المعدة بالتنظير laparoscopic adjustable gastric banding: وهو إجراء جراحي مُحدد لحجم المعدة. يتم بوضع رباط حول القسم العلوي من المعدة، لإحداث جيب معدي صغير دانٍ، وقسم معدي كبير قاصٍ. نسبة الوفيات ما حول الجراحة أقل من ٠,٥٪، وتساعد هذه الجراحة على نقص أكثر من ٦٠٪ من الوزن الزائد خلال ٣ سنوات، وتبقى الدراسات ضرورية على المدى البعيد لتحديد الأهمية السريرية لهذه الجراحة. وقد أشير إلى أن هذا الإجراء يُحدث أكبر نسبة من نقص الوزن ونسبة أقل من التأثيرات الجانبية كالقياء، وذلك مقارنة بالـ vertical banded gastroplasty.

د- مص الشحوم liposuction: إن سحب كميات كبيرة من الشحوم بوساطة المص لا يمكن عدها صفقة رابحة في علاج البدانة، وذلك مع بقاء المشكلة الكامنة وراءها، وعودة زيادة الوزن المؤكدة، يضاف إلى ذلك عدم تراجع الخطر القلبي الوعائي.

الوقاية:

يجب أن تكون الوقاية من البدانة هدفاً أساسياً عند مقاربة هذه المشكلة الصحية الكبرى، فالبدينون عادة يجدون صعوبة في الحفاظ على أي نقص وزن يصلون إليه هذا من ناحية، ومن ناحية أخرى يقع عبئ كبير على عاتق الفريق الصحي الاختصاصي: فخطر البدانة كبير بما يخفيه وراءه من مشاكل أخطرها استقلابية وقلبية وعائية، وبإصابته لكل شرائح العمر، فالأطفال واليافعون في ذلك كالكبار. وحديثاً نال الفقير حصته من هذا الوباء، وربما أكثر من الغني.

إن زيادة الوزن زيادة بسيطة كل عام على مدى فترة طويلة قد تقود إلى بدانة مهمة تصعب معالجتها؛ ولذلك يتوجب على الهيئات الصحية إنشاء مراكز عامة لتشجيع الرياضة، وزيادة الفعالية الفيزيائية، والتثقيف حول أهمية إنقاص الوزن، والأهم من ذلك عدم الوصول إلى زيادة الوزن أصلاً وذلك عبر التغذية الجيدة، وتعديل العادات الغذائية السيئة، والفعالية الفيزيائية الكافية. فجائحة البدانة الحالية نجمت عن التبدل الحاصل في نمط الحياة، وتصحيح هذا الخلل يبدو ضرورياً، ليس فقط بوصفه خطاً علاجياً أول

في تدبير زيادة الوزن، ولكن في الوقاية من البدانة أيضاً. وتعديل نمط الحياة يمكن أن يتضمن تحديد عدد ساعات مشاهدة التلفاز واستعمال الحاسوب، وإحداث التغيير الغذائي المطلوب والفعاليات الثقافية الموجهة للبدين وللأهل والأطفال. إن كل المعالجات النوعية المذكورة أعلاه بما فيها المعالجة الدوائية يمكن أن تكون جزءاً من مجموع أساسه تغيير نظام حياة البدين.

النحول واضطرابات الأكل

مازن طليمات

غالباً ما ينذر نقص الوزن غير المقصود عند شخص صحيح الجسم سابقاً بوجود مرض مجموعي مستبطن. ويجب دائماً في أثناء الفحص الطبي المتوالي الاستفهام عن تبدلات الوزن إذ إن فقد ٥٪ من وزن الجسم في فترة ٦-١٢ شهراً يجب أن يستدعي مزيداً من التقييم.

فيزيولوجية تنظيم الوزن:

يحافظ الفرد السويّ على وزن الجسم على نحو ملحوظ عند "نقطة ضبط" مستقرة رغم الاختلاف الواسع في المتناول الحروري اليومي ومستوى النشاط. وبسبب الأهمية الفيزيولوجية للمحافظة على مخزونات الطاقة: يكون إنقاص الوزن الإرادي صعب الوصول والتثبيت.

تنتظم الشهية والاستقلاب بشبكة معقدة من العوامل العصبية والهرمونية [ر. البدانة].

يحدث نقص الوزن حين يتجاوز مصروف الطاقة الحريرات المتاحة لاستخدام الطاقة. وعند أغلب الأفراد، يستخدم نصف الطعام للعمليات الأساسية كالمحافظة على درجة حرارة الجسم. فعند شخص وزنه ٧٠ كلغ، يستهلك النشاط الأساسي نحو ١٨٠٠ كيلو حريرة/اليوم. ويستخدم نحو ٤٠٪ من مدخول الكالوري للنشاط الجسدي. ويستخدم نحو ١٠٪ منه لتوليد الطاقة المصروفة للهضم والامتصاص واستقلاب الطعام.

تشمل آليات نقص الوزن نقص تناول الطعام، وسوء الامتصاص، وفقد السعرات الحرارية، وزيادة حاجات الطاقة (الشكل١). وقد تتضمن تبدلات الوزن فقد كتلة النسيج أو



الشكل (١) توازن الطاقة والفيزيولوجية المرضية لفقد الوزن.

محتوى سوائل الجسم. يتوافق نقص ٣٥٠٠ كيلو حريرة مع فقد ٠,٤٥ كغ من شحم الجسم. ويعكس نقص الوزن الذي يستمر خلال أسابيع أو أشهر فقد كتلة النسيج.

قد يتأثر مدخول الطعام بعدد من التنبيهات البصرية، والشمية، والذوقية إضافة إلى عوامل وراثية، ونفسية، واجتماعية. وقد يضعف الامتصاص بسبب قصور المعثكلة، والركودة الصفراوية، والداء البطني celiac disease. وأورام الأمعاء، والأذية الإشعاعية، وداء الأمعاء الالتهابي، والأخماج، أو تأثير الأدوية. قد تتظاهر هذه الأحداث المرضية بتبدلات في تواتر البراز واتساقه. كما قد يتم فقد السعرات بسبب القياء أو الإسهال، أو البيلة الغلوكوزية في الداء السكري، أو نزح ناسوري. ينقص صرف الطاقة في أثناء الراحة مع تقدم العمر، وقد يتأثر بالحالة الدرقية. وبعد عمر ٦٠ سنة، ينقص وزن الجسم بمعدل ٠,٥٪ سنوياً. كما يتأثر تركيب الجسم بتقدم العمر: إذ يزداد النسيج الشحمي وتتناقص كتلة العضل بتقدم العمر.

أهمية نقص الوزن:

نقص الوزن غير المقصود - ولاسيما عند المسنين - حدث شائع، يترافق وزيادة معدلات المراضة والوفيات. وتشير الدراسات الاستباقية prospective إلى أن أهمية نقص الوزن اللاإرادي يرافقها معدل وفيات ٢٥٪ في أثناء الأشهر ١٨ التالية. أما الدراسات الاستعادية retrospective لنقص الوزن المهم عند المسنين: فإنها تبين معدلات وفيات ٩-٣٨٪ في فترة ٢-٣ سنوات.

يبدي مرضى السرطان المترافق ونقص الوزن حالة انخفاض الأداء، وضعف الاستجابات للمعالجة الكيميائية، ونقص وسطي البقيا. كما يعرض نقص الوزن الواضح للأخماج. أما المرضى الذين يخضعون لجراحة انتخابية، وفقدوا > ٤,٥ كغ في ٦ أشهر، فإنهم يتعرضون لمعدلات وفيات جراحية أعلى. كما يمكن لأعواز الفيتامين والمغذيات أن ترافق نقص الوزن الشديد.

أسباب نقص الوزن:

قائمة الأسباب الممكنة لنقص الوزن (الجدول ١) كثيرة عند المسنين، أكثر أسباب نقص الوزن هي الاكتئاب، والسرطان، والأمراض المعدية المعوية الحميدة، وسرطان الرئة والسرطان المعدي المعوي. أما عند الأفراد الأصغر سناً، فيجب

التفكير بالداء السكري، وفرط الدرقية، والاضطرابات النفسية بما فيها اضطرابات الأكل، والأخماج، ولاسيما بفيروس عوز المناعة البشرية.

نادراً ما يكون سبب نقص الوزن اللاإرادي خفياً، إذ يمكن بأخذ القصة والفحص الجسدي المتأنيين، مع الاختبارات التشخيصية المباشرة: معرفة سبب نقص الوزن عند ٧٥٪ من المرضى. وقد لا يكتشف السبب عند المرضى الباقين على الرغم من الاختبارات الشاملة.

يبدي المرضى المصابون بالأسباب الطبية لنقص الوزن علامات أو أعراضاً تشير إلى إصابة جهاز معيَّن.

ويمكن للأورام المعدية المعوية بما فيها أمراض المعثكلة والكبد أن تؤثر في تناول الطعام باكراً خلال سير المرض:

أسباب نقص الوزن	
السرطان **غدي واستقلابي:** ● فرط الدرقية ● الداء السكري ● ورم القواتم ● قصور الكظر **الاضطرابات المعدية المعوية:** ● سوء الامتصاص ● الانسداد ● فقر الدم الوبيل الاضطرابات القلبية: ● الإقفار المزمن ● قصور القلب الاحتقاني المزمن **الاضطرابات التنفسية:** ● النفاخ ● الداء الرئوي الالتهابي المزمن **القصور الكلوي** **الداء الرثوي** **الأخماج:** ● فيروس عوز المناعة البشري ● السل (التدرن) ● الخمج الطفيلي ● التهاب الشغاف الجرثومي تحت الحاد	**الأدوية:** ● الصادات الحيوية ● الأدوية اللاستيروئيدية المضادة للالتهاب ● مثبطات قبط السيروتونين ● الميتفورمين ● الليفودوبا ● مثبطات الإنزيم القالب للأنجيوتنسين ● أدوية أخرى **اضطرابات الفم والأسنان** **العوامل المتعلقة بالعمر:** ● تبدلات فيزيولوجية ● ضعف حاستي التذوق والشم ● حالات العجز الجسدي **عصبية:** ● السكتة ● داء بركنسون ● اضطرابات عصبية عضلية ● الخرف **اجتماعية:** ● الذاتوية (التوحد) ● البؤس الاقتصادي **نفسية وسلوكية:** ● الاكتئاب ● القلق ● الحرمان ● الكحولية ● اضطرابات الأكل ● زيادة النشاط أو التمارين **مجهولة السبب**

الجدول (١)

مما يسبب نقص الوزن قبل ظهور الأعراض الأخرى.

قد يتظاهر سرطان الرئة بالتهاب رئوي تالٍ للانسداد، أو ضيق نفس، أو سعال ونفث دموي؛ ولكنه قد يكون صامتاً، ويجب التفكير فيه حتى عند المرضى الذين لا يظهرون في قصتهم التدخين. وقد يسبب الاكتئاب والانعزال نقص الوزن الشديد ولاسيما عند المسنين. وقد يؤدي الداء الرئوي المزمن وقصور القلب الاحتقاني إلى القهم، وقد يزيدا مصروف الطاقة في أثناء الراحة.

قد يكون نقص الوزن أحد علامات الإصابة بأحد الأمراض الخمجية مثل عوز المناعة البشرية المكتسب AIDS، والسُّل، والتهاب الشغاف، والأخماج الفطرية والطفيلية.

يزيد فرط الدرقية أو ورم القواتم معدل الاستقلاب. فالمرضى المسنون المصابون بفرط الدرقية المُقنع قد يبدو فيهم نقص الوزن والضعف، مع ملامح قليلة أخرى للانسمام الدرقي.

غالباً ما يترافق الداء السكري حديث البدء مع نقص الوزن الذي يعزى إلى البيلة الغلوكوزية وانعدام التأثيرات الابتنائية للإنسولين. ويمكن الاشتباه بقصور الكظر بزيادة التصبغ، ونقص صوديوم الدم، وفرط بوتاسيوم الدم.

مقاربة المريض:

نقص الوزن: قبل القيام بتقييم شامل، من المهم إثبات وجود نقص الوزن وتحديد الفترة الزمنية التي حدث في أثنائها. فنصف المرضى الذين يدعون حدوث نقص شديد في الوزن لا يظهرون أي تبدل في وزن الجسم عندما يقاس بطريقة صحيحة. وفي غياب أي توثيق، قد تكون تبدلات قياس ثقوب الحزام أو ملاءمة الثياب دليلاً أكيداً. وليس من النادر، أن يكون المرضى الذين أظهروا فعلياً نقص الوزن المستمر غير منتبهين لحدوثه. ولذلك فإن تسجيل الوزن المتوالي في أثناء مراجعات العيادة أمر مهم.

يجب أن تتركز دراسة أجهزة الجسم على العلامات والأعراض التي ترافقها اضطرابات تسبب عادة نقص الوزن. وهي تشمل الحمى والألم وضيق النفس والسعال والخفقان وتشمل دليلاً على مرض عصبي. يجب البحث عن أي اضطرابات معدية معوية، بما فيها صعوبة الأكل وعسر البلع والقهم والغثيان وتبدل عادات التغوط. كما يجب الاستفهام عن قصة السفر، والتدخين والكحول. وجميع الأدوية المستخدمة سابقاً، ويجب سؤال المرضى عن الأمراض أو الجراحات السابقة إضافة إلى أمراض أفراد العائلة الآخرين. ويجب النظر في علامات الاكتئاب، والأدلة على وجود الخرف، والعوامل الاجتماعية بما فيها القضايا المالية التي قد تؤثر في تناول الطعام.

يبدأ الفحص الجسدي بتسجيل الوزن والعلامات الحيوية. ويفحص الجلد بحثاً عن الشحوب، واليرقان، والتورم turgor، وندوب جراحة سابقة، وسمات المرض المجموعي. غالباً ما يؤدي البحث - عن سُلاق الفم أو مرض الأسنان، وضخامة الغدة الدرقية، وضخامة العقد اللمفاوية، والشذوذات التنفسية أو القلبية، والفحص المفصل للبطن - إلى ضرورة التوجه نحو مزيد من الدراسة. ويجب إجراء فحص المستقيم بما فيه فحص الموثة (البروستات) واختبار البراز بحثاً عن الدم الخفي عند الرجال؛ كما يجب عند جميع النساء فحص الحوض، حتى لو سبق لهن إجراء استئصال الرحم. ويجب أن يتضمن الفحص العصبي تقييم الحالة العقلية وتحري وجود الاكتئاب.

يجب أن تثبت الفحوص المخبرية التشخيصات الممكنة المستنبطة من القصة والفحص الجسدي أو تنفيها (الجدول٢). يجب أن يشمل الطور الأولي للاختبارات إجراء

اختبارات تقييم نقص الوزن غير الإرادي	
الاختبارات الأولية	**اختبارات إضافية**
تعداد الدم الكامل	اختبار فيروس العوز المناعي البشري
الكهارل، الكلسيوم، الغلوكوز	التنظير المعدي المعوي العلوي أو السفلي أو كلاهما
اختبارات الوظيفتين الكلوية والكبدية	تصوير البطن المقطعي المحوسب أو بالرنين المغنطيسي
تحليل البول	تصوير الصدر المقطعي المحوسب
الهرمون المنبه للدرقية	
صورة الصدر الشعاعية	
التقصي المنصوح به للسرطان	

الجدول (٢)

تعداد الدم الكامل مع الصيغة، واختبارات كيمياء المصل بما فيها الغلوكوز والكهارل واختبارات الوظيفة الكلوية والكبدية والكلسيوم والهرمون المنبه للدرقية TSH ثم تحليل البول، وصورة الصدر الشعاعية. أما المرضى المعرضون لخطر الإصابة بفيروس عوز المناعة البشري HIV فيجب أن تتحرى فيهم أضداد HIV. وفي جميع الحالات، تجرى الاختبارات المناسبة لتحري السرطان بحسب الجنس والمجموعة العمرية، وتصوير الثدي الشعاعي، وتنظير القولون. فإن وجدت علامات أو أعراض معدية معوية: يكون لإجراء التنظير الهضمي العلوي والسفلي وتصوير البطن بالتصوير المقطعي المحوسب أو التصوير بالرنين المغنطيسي فائدة عالية، تنفق مع الانتشار العالي للاضطرابات المعدية المعوية عند المرضى الذين يظهرون نقص الوزن. فإذا لم يكشف سبب نقص الوزن: يكون من المنطقي إجراء متابعة سريرية دقيقة من دون الاستمرار باختبارات غير مباشرة.

اضطرابات الأكل eating disorders:

تتميز متلازمتا القهم العصابي والنهام bulimia العصابي باضطرابات شديدة في سلوك الأكل. ويكون الملمح البارز في القهم العصابي رفض المحافظة على وزن سوي أدنى للجسم. أما النهام العصابي فيتميز بنوبات راجعة من الأكل السَّرفي، يتلوه حالات من السلوك المُعاوض الشاذ، كتحريض القياء. والقهم العصابي والنهام العصابي متلازمتان سريريتان مختلفتان، رغم أنهما تشتركان ببعض الملامح. إذ يحدث الاضطرابان بصورة رئيسة عند الشابات صحيحات الجسم سابقاً واللاتي يبدين اهتماماً زائداً بشكل الجسم ووزنه. يبدي مرضى النهام العصبي في سوابقهم قصصاً للقهم العصابي، وتظهر كثيرات من مريضات القهم العصابي سرفاً في الأكل ترافقه إسهالات. يعتمد التفريق بين القهم العصابي والنهام العصابي على وزن الجسم: فالمصابات بالقهم العصابي هن بالتعريف ناقصات الوزن على نحو واضح، أما المصابات بالنهام العصابي: فيبدين وزناً ضمن المجال السوي أو أعلى من ذلك.

وقد وصفت حديثاً متلازمة اضطراب سرف الأكل binge eating disorder (BED) التي تتصف بنوب متكررة من سرف الأكل، مماثلة لما يحدث في النهام العصابي، مع غياب السلوك المعاوض كالقياء المفتعل. يكون المصابون بمتلازمة اضطراب سرف الأكل رجالاً أو نساءً متوسطي العمر مصابين بسمنة شديدة وبتواتر زائد من القلق والاكتئاب مقارنة بالبدينين الآخرين غير المصابين بمتلازمة اضطراب سرف الأكل. وليس من الثابت ما إذا كان مرضى متلازمة اضطراب سرف الأكل معرضين لزيادة المضاعفات الطبية أو يحتاجون إلى مداخلات علاجية نوعية.

١- القهم العصابي anorexia nervosa:

الوبائيات: انتشار المتلازمة الكاملة للقهم العصابي طول عمر الإناث نحو ١٪. وهي أقل شيوعاً بكثير عند الذكور. والمتلازمة أكثر شيوعاً في الأوساط التي يكون فيها الغذاء وافراً، وتترافق النحافة فيها مع الفتنة والإغراء. ويكون الأفراد الذين يركزون اهتماماتهم على أولوية النحافة، كراقصي الباليه وعارضي الأزياء أكثر تعرضاً. وقد ازداد شيوع القهم العصابي في العقود الأخيرة.

السببيات: أسباب القهم العصابي مجهولة، ولكن يبدو أنه ينجم عن مشاركة عوامل خطر نفسية وبيولوجية وثقافية. وتكون عوامل الخطر كالإيذاء الجنسي أو الجسدي، وقصة عائلية لاضطراب المزاج: هي أكثر ما ينظر إليه على أنه عوامل خطر لا نوعية تزيد التعرض لعدد من الاضطرابات النفسية، بما فيها القهم العصابي.

المريضات اللاتي يبدين القهم العصابي ميالات إلى أن يكن أكثر وسوسة ويتوخين الكمال أكثر من قريناتهن. غالباً ما يبدأ الاضطراب على شكل حمية (ريجيم) لا تختلف عن الحمية التي يتخذها كثير من المراهقات والشابات. ومع ترقي نقص الوزن، ينمو شعور بالخوف من زيادة الوزن ثانية: وتصبح الحمية أكثر صرامة: وتزداد الزيوغ aberration النفسية والسلوكية والطبية.

وقد وصفت في القهم العصابي اضطرابات فيزيولوجية كثيرة، منها شذوذات عدد من جمل النقل العصبي. ويصعب التمييز بين التبدلات الكيميائية العصبية والاستقلابية والهرمونية التي قد يكون لها شأن في بدء المتلازمة أو ديمومتها وتلك التبدلات التي تكون ناجمة عنها.

تشارك عوامل وراثية في خطر حدوث القهم العصابي. إذ يكثر الوقوع في العائلات التي يكون فيها عضو مصاب، ويكون التواؤم عند التوائم أحادية الزيجوت أعلى مما هو عليه عند ثنائية الزيجوت، ولكن لم يتم حتى الآن تحديد وجود جينات نوعية.

الملامح السريرية: يبدأ القهم العَصابي نمطياً في منتصف المراهقة حتى المراهقة المتأخرة مرافقاً حدثاً حياتياً مُكرباً كمغادرة المنزل إلى المدرسة. يحدث الاضطراب أحياناً في بداية البلوغ قبل الإحاضة، وقلما يبدأ بعد عمر الأربعين. ومع أن المريضات يكن دون الوزن السوي: فهن خائفات من

زيادة الوزن. كما يبدين تشوه صورة الجسد، وهو ما يعبر عنه بعدة طرق. فعلى سبيل المثال، تعتقد المريضات المصابات بالقهم العصابي ورغم النحول البادي عليهن أن جسدهن كله، أو جزءاً منه: سمين جداً. وتنظر المريضة إلى المزيد من انخفاض الوزن على أنه إنجاز، في حين تنظر إلى زيادة الوزن على أنها إخفاق شخصي. نادراً ما تشكو المصابات بالقهم العصابي من جوع أو إعياء، وغالباً ما يقمن بتمارين قاسية. ورغم نكران الشعور بالجوع: فإن ربع المصابات بالقهم العصابي حتى نصفهن يشاركن في سرف الأكل. تميل المريضات إلى العزلة الاجتماعية وزيادة الالتزام بالعمل أو الدراسة والحمية والتمارين الجسدية. ومع ترقي نقص الوزن، تسيطر أفكار الطعام على الحياة العقلية، وتتطور قواعد ذاتية خاصة تتعلق بالطعام. قد تجمع المصابات بالقهم العصابي كتب الطبخ ووصفاته، وينجذبن إلى المهن المتعلقة بالطعام.

الملامح الجسدية: تظهر المصابات بالقهم العصابي قليلاً من الشكاوى الجسدية، ولكن قد يظهرن عدم تحمل البرد. تخف حركة المعدة والأمعاء: مما يؤدي إلى نقص الإفراغ المعدي والإمساك. وتذكر بعض النساء اللاتي أصبن بالقهم العصابي بعد الحيض أن الحيض قد توقف قبل حدوث نقص الوزن نقصاً شديداً. ويجب قياس الوزن والطول لحساب منسب كتلة الجسم. قد تُظهر من العلامات الحيوية: بطء القلب، وهبوط ضغط الدم، وانخفاض حرارة الجسم قليلاً. وقد ينمو أحياناً شعر أملس (زغب). وقد تحدث ثعلبة alopecia. قد تؤدي ضخامة الغدد اللعابية - التي تترافقها المخمصة إضافة إلى سرف الطعام والقياء - إلى جعل الوجه يبدو ممتلئاً بشكل مدهش مما يتنافى مع الهزال العام الجلي، ويشيع زراق الأصابع. ولكن قد تشاهد الوذمة المحيطية مع غياب نقص ألبومين الدم: ولاسيما حين تبدأ المريضة كسب الوزن. قد يؤدي تناول كميات كبيرة من الخضار الحاوية الفيتامين A إلى اصفرار الجلد (فرط كاروتين الدم)، وهو ما يشاهد بوضوح على الراحتين.

الشذوذات المختبرية: يشيع حدوث فقر دم خفيف سوي الصباغ، إضافة إلى نقص الكريات البيض نقصاً خفيفاً إلى متوسط، مع انخفاض لا متناسب في الكريات البيض كثيرات النوى. قد يؤدي التجفاف إلى زيادة مستويات نتروجين اليوريا الدموية والكرياتينين زيادة خفيفة. وقد تزداد مستويات ناقلات الأمين في المصل، ولاسيما في أثناء المراحل الباكرة من إعادة الأكل. يكون مستوى بروتين المصل سوياً عادة. وغالباً ما يكون سكر الدم منخفضاً، وقد يكون كولستيرول المصل مرتفعاً ارتفاعاً خفيفاً. يشير قلاء نقص بوتاسيوم الدم إلى القياء المُحرض أو استعمال المدرات. ويشيع حدوث نقص صوديوم الدم، وقد ينجم عن زيادة تناول السوائل واضطراب إفراز الهرمون المضاد للإدرار.

الشذوذات الصمّاوية: يتغير تنظيم كل الجُمل الصماوية تقريباً في القهم العصابي، لكن أبرز التبدلات تحدث في جهاز التوالد. يكون الضهى amenorrhea (انقطاع الحيض) من منشأ وطائي، وسببه نقص إنتاج الهرمون المطلق لموجهة القند GnRH. ويسبب عوز موجهة القند انخفاض إستروجين البلازما عند النساء ونقص التستوستيرون عند الرجال.

تنخفض مستويات ليبتين المصل leptin على نحو بارز في القهم العصابي نتيجة نقص التغذية ونقص كتلة دُهن الجسم. ويبدو أن نقص الليبتين هو العامل الأول المسؤول عن اضطرابات محور الوطاء - النخامى - القند، ووسيط مهم في الشذوذات العصبية الصماوية الأخرى المميزة للقهم العصابي.

يزداد هرمون النمو، لكن ينخفض عامل النمو ١ المشابه للإنسولين IGF-1، والذي ينتج بصورة رئيسية من الكبد، كما هي الحال في الحالات الأخرى للمخمصة. ومنوالياً، يلاحظ في القهم العصابي نقص كثافة العظم، وهو يعكس تأثير الأعواز التغذوية المتعددة. تتناسب درجة نقص الكثافة العظمية مع فترة المرض، وتتعرض المريضات لخطر حدوث كسور عرضية. وقد يؤدي القهم العصابي خلال المراهقة إلى توقف مبتسر (باكر) لنمو العظم الخطي وفشل الوصول إلى الطول المتوقع للبالغ.

الشذوذات القَلْبِيَّة: يقل نتاج القلب، ويحدث فشل القلب الاحتقاني في حالات نادرة خلال إعادة التغذية السريعة. وفي العادة يبدي تخطيط كهربائية القلب بطء القلب الجيبي ونقص فولتاج مركب QRS، وشذوذات لا نوعية في موجة ST-T.

التشخيص: يقوم تشخيص القهم العصابي على وجود صفات مميزة سلوكية ونفسية وجسدية (الجدول ٤). وقد ذكرت المعايير التشخيصية المقبولة على نطاق واسع في الدليل التشخيصي والإحصائي للاضطرابات العقلية DSM-IV للجمعية النفسية الأمريكية. تشمل هذه المعايير وزن < ٨٥٪ من المتوقع نسبة إلى العمر والطول، وهو ما يساوي تقريباً منسب كتلة الجسم ١٨,٥/م² للبالغات. يعدّ معيار الوزن هذا اعتباطياً نوعاً ما إذ إن المريضة التي تفي بجميع

الخواص الشائعة للقهم العصابي والنهام العصابي		
	القهم العصابي	النهام العصابي
الخواص السريرية		
البدء	منتصف المراهقة	المراهقة المتأخرة/بداية البلوغ
الإناث : الذكور	١٠ : ١	١٠ : ١
انتشاره طوال حياة النساء	١٪	١-٣٪
الوزن	منخفض بوضوح	سوي عادة
الطمث	غائب	سوي عادة
سرف الأكل	٢٥-٥٠٪	ضروري للتشخيص
الوفيات	~ ٥٪ لكل عقد	منخفض
الموجودات الجسدية والمختبرية آ		
الجلد/الأطراف	الزغب	
	زراق الأطراف	
	الوذمة	
الجملة القلبية الوعائية	بطء القلب	
	انخفاض ضغط الدم	
الجملة المعدية المعوية	ضخامة الغدد اللعابية	ضخامة الغدد اللعابية
	بطء إفراغ المعدة	تآكل الأسنان
	الإمساك	
	ارتفاع إنزيمات الكبد	
الجملة المولدة للدم	فقر دم سوي الصباغ، سوي الكريات	
	قلة الكريات البيض	
السائل/الكهرليات	زيادة نتروجين اليوريا الدموية، الكرياتينين	نقص بوتاسيوم الدم
	نقص بوتاسيوم الدم	نقص كلور الدم
		قلاء

الغدد الصماوية	نقص سكر الدم	
	نقص الإستروجين أو التستوستيرون	
	انخفاض LH و FSH	
	التيروكسين منخفض - سوي	
	سواء الهرمون المنبه للدرقية TSH	
الجملة المعدية المعوية	زيادة الكورتيزول	
العظم	قلة العظم osteopenia	

الجدول (٣)

المعايير التشخيصية الأخرى - لكنها تزن بين ٨٥-٩٠٪ من الوزن المتوقع - تبقى ضمن تشخيص القهم العصابي. تتطلب المعايير التشخيصية الحالية انقطاع الحيض العفوي في المصابات بالقهم العصابي، لكن بعض المصابات بأعراض القهم العصابي ومُضاعفاته يبقى حيضهن منتظماً. وقد حدد للقهم العصابي نمطان فرعيان مُتبادلان استثنائيان في الدليل التشخيصي والإحصائي للاضطرابات العقلية DSM-IV للجمعية النفسية الأمريكية. فالمريضات اللاتي تتم المحافظة عندهن على نقص الوزن بإنقاص المدخول الحروري يصبن بنمط ثانوي "مُقيَد" من القهم العصابي. أما نمط "شراهة الأكل binge eating" فيتميز بفرط الأكل وتحريض القياء الذاتي أو سرف استخدام المسهلات. المصابات بالنمط السرف/الإسهال منهن معرضات أيضاً للإصابة باضطرابات كهرلية، وهنّ أكثر تقلقلاً من الناحية الانفعالية، وأكثر ميلاً لإظهار مشاكل أكثر مع السيطرة على الاندفاع، مثل سرف المخدرات.

يكون وضع تشخيص القهم العصابي موثوقاً في مريضة تحمل قصة نقص وزن يرافقه نظام غذائي مقيد وتمارين زائدة مع كره واضح لكسب الوزن. غالباً ما تنفي المصابات بالقهم العصابي إصابتهن بمشكلة خطيرة، وقد يؤتى بهن للعناية الصحية من أحد أفراد العائلة أو الأصدقاء المهتمين. وفي التظاهرات اللانمطية، يجب التفكير بالأسباب الأخرى لنقص الوزن الواضح عند شباب كانوا أصحاء قبل ذلك، بما فيها داء الأمعاء الالتهابي، وانسداد مخرج المعدة، والداء السكري، وأورام الجملة العصبية المركزية، أو السرطانات.

الإنذار: يكون سير القهم العصابي ونتائج معالجته متفاوتاً كثيراً. فربع المريضات إلى نصفهن يشفين تماماً في النهاية، مع بعض العقابيل النفسية أو الجسدية. لكن تبدو في كثير من المريضات صعوبات مستمرة مع المحافظة على الوزن مثل الاكتئاب واضطرابات الأكل بما فيها النهام العصابي. نادراً ما تحدث السمنة بعد القهم العصابي. أما معدل الوفيات على المدى البعيد فيكون عالياً عند من يظهرن

الملامح التشخيصية للقهم العصابي
رفض المحافظة على وزن الجسم عند الوزن السوي الأدنى نسبة إلى العمر والطول أو فوق هذا الوزن (ويشمل هذا الفشل في الوصول إلى كسب الوزن المتوقع خلال فترة النمو: مما يؤدي إلى انخفاض وزن الجسم انخفاضاً شاذاً).
خوف شديد من كسب الوزن أو أن يصبح الشخص بديناً.
تشوه صورة الجسد (كالشعور بالسمنة رغم انخفاض الوزن عملياً أو تخفيف خطورة انخفاض الوزن).
الضهى.

الجدول (٤)

أي اضطراب نفسي. يموت نحو ٥٪ من المريضات خلال كل عقد من المتابعة، وربما كان ذلك بسبب التأثيرات الجسدية للمخمصة المزمنة أو الانتحار.

عملياً، تتحسن جميع الشذوذات الفيزيولوجية المترافقة مع القهام العصابي على نحو ملحوظ أو تختفي مع كسب الوزن. والاستثناء المزعج هو نقص كتلة العظم الذي قد لا يشفى كاملاً، ولاسيما عندما يحدث القهم العصابي خلال المراهقة في الوقت الذي يتم فيه الوصول في الحالة السوية إلى ذُروة كتلة العظم.

مُعالجة القهم العصابي: هناك إجماع واسع على أن استعادة الوزن إلى ٩٠٪ على الأقل من الوزن المتوقع هو الهدف الأول في معالجة القهم العصابي. ولكن لسوء الحظ، يقاوم أغلب المرضى هذا الهدف. والعادة أن يبالغ المرضى بذكر ما يتناولون من الطعام، ويخففون أعراضهم. ويلجأ بعض المرضى للاحتيال كي تبدو أوزانهم أعلى، كشرب الماء بكثرة قبل وزنهم. قد يكون مفيداً للطبيب أن يستغل مخاوف المريض الجسدية (كتخلخل العظم، أو الضعف، أو العقم) ويقوم بتثقيفه حول أهمية إسواء الحالة التغذوية: كي تتم

يفي بمعايير القهم العصابي أو النهام العصابي

نعم

الوزن< ٧٥% من وزن الجسم المتوقع بالنسبة إلى العمر والطول ؟

لا

نعم

غير مستقر طبياً ؟ (مثل سرعة القلب < ٤٠ضربة بالدقيقة ، البوتاسيوم<٢,٥ ميلي مول /لتر)

نعم

معالجة المريض الداخلي أو الاستشفاء الجزئي

لا

مشاكل نفسية أخرى تتطلب المعالجة المشددة؟ (مثل التفكير الجدي بالانتحار، سرف العقاقير)

نعم

لا

إذا لم ينجح

معالجة المريض الخارجي

(الشكل ٢)

مخطط ترسيمي لقرارات المعالجة الأساسية للمرضى المصابين بالقهم العصابي أو النهام العصابي بحسب توصيات الرابطة النفسية الأمريكية لمعالجة المرضى المصابين باضطرابات الأكل. ورغم أنه قد يتم التفكير بتدبير المرضى الخارجيين المصابين بالقهم العصابي الذين يزنون أكثر من ٧٥٪ من المتوقع، يجب أن تكون هناك عتبة منخفضة لاستخدام التداخلات الأشد إذا كان نقص الوزن سريعاً أو إذا كان الوزن الحالي < ٨٠٪ من المتوقع.

مواجهة هذه المخاوف. يجب أن يؤكد الطبيب للمريض أن كسب الوزن لن يصبح "خارج السيطرة"، ويؤكد في الوقت نفسه أن استعادة الوزن ضرورة طبية ونفسانية.

يتوجب التفكير بالاستشفاء جدياً للمرضى الذين يقل وزنهم عن ٧٥٪ من الوزن المتوقع، حتى لو كانت نتائج الدراسات الدموية المنوالية ضمن الحدود السوية. ويمكن غالباً الوصول إلى الاستعادة التغذوية بنجاح بالإطعام الفموي، ونادراً ما توجد ضرورة للمعالجة زرقاً. تجب مراقبة الوجبات، ويكون ذلك بصورة نموذجية من قبل أفراد صارمين فيما يتصل بأهمية تناول الطعام، ومتعاطفين فيما يتصل بالتحديات التي تتم مواجهتها، ويعيدون الطمأنينة فيما يتصل بالشفاء النهائي للمريض. يبدي المرضى صعوبات نفسانية شديدة في الاستجابة للحاجة إلى زيادة السعرات، وتكون مساعدة الأطباء النفسانيين واختصاصيي علم النفس على معالجة القهم العصابي أمراً ضرورياً عادة.

يمكن معالجة المرضى الأقل إصابة من حيث الشدة في برنامج استشفاء جزئي تتاح فيه المراقبة الطبية والنفسية، ويمكن مراقبة تقديم عدة وجبات كل يوم. تجب مراقبة الوزن بفواصل متقاربة، وتحديد أهداف واضحة فيما يتعلق بكسب الوزن، مع معرفة أن المعالجة الأكثف قد تكون ضرورية إذا كان مستوى الرعاية المستخدم في البداية غير ناجح. أما للمرضى الأصغر سناً، فتكون مشاركة الأسرة الفعالة في المعالجة أمراً ضرورياً بغض النظر عن موقع هذه المعالجة.

تركز **المعالجة النفسية** بصورة أولية على **مسألتين: أولاً-** يحتاج المرضى إلى كثير من الدعم العاطفي في أثناء فترة كسب الوزن. وغالباً ما يوافق المرضى من الناحية الفكرية على الحاجة إلى كسب الوزن، لكنهم يقاومون بصورة عنيفة زيادة تناول السعرات، وغالباً ما يتخلصون خلسة من الطعام المقدم لهم. **ثانياً-** يجب أن يتعلم المرضى ألا يرتكز تقديرهم لذاتهم على الوصول إلى وزن منخفض على نحو غير مناسب، بل على تطور علاقات شخصية مُرضية، وإحراز أهداف مهنية معقولة. وفي حين يكون هذا الأمر ممكناً غالباً؛ فإن بعض المرضى المصابين بالقهم العصابي يظهرون أعراضاً أخرى خطرة انفعالية وسلوكية كالاكتئاب وتشويه الذات وسلوك وسواسي - قهري، والتفكير بالانتحار. قد تتطلب هذه الأعراض مُداخلات علاجية إضافية على شكل معالجة نفسية ودوائية، أو استشفاء.

تحدث المُضاعفات الطبية أحياناً في أثناء إعادة الإطعام، ولاسيما في المراحل الباكرة من المعالجة، حين يبدي المصابون

بسوء التغذية "متلازمة إعادة الإطعام" التي تتميز بنقص فسفات الدم، ونقص مغنيزيوم الدم، وعدم استقرار قلبي وعائي. وقد وصف حدوث تمدد المعدة الحاد عندما تكون إعادة الإطعام سريعة. يتوجب إعطاء الفيتامينات العديدة، كما يجب إعطاء مقدار كاف من الڤيتامين د (٤٠٠ وحدة/يوم) والكلسيوم (١٥٠٠ ملغ/يوم) لتخفيف ضياع العظم.

لا توجد قيمة مثبتة للأدوية نفسية التأثير في معالجة القهام العصابي؛ ويمنع استعمال مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات حين وجود تطاول فاصلة QTc في تخطيط كهربائية القلب. لا تحتاج تبدلات استقلاب الكورتيزول وهرمون الدرقية إلى معالجة نوعية، ويتم تصحيحها باكتساب الوزن.

٢- النهام العصابي bulimia nervosa:

الوبائيات: تحدث المتلازمة الكاملة للنهام العُصابيّ عند النساء في أثناء العمر كله بنسبة ١-٣٪. تكون أنواع هذا الاضطراب - كسرف الأكل النوبي episodic أو الشراهة - أكثر شيوعاً بكثير، ويحدث عند ٥-١٠٪ من الشابات. وقد ازداد انتشار النهام العصابي على نحو مفجع في بداية السبعينيات والثمانينيات، لكنه أصبح يتوازن أو ينخفض نوعاً ما في السنوات الأخيرة.

السببيات: كما في القَهَم العُصابيّ، تميل سببيات النُّهام العَصَبِيّ إلى أن تكون متعددة العوامل. إذ يكون انتشار السمنة في طفولتهم أعلى من المتوقع وكذا عند الوالدين، مما يشير إلى أن أهبة السمنة تزيد التعرض لهذا الاضطراب الأكلي. وتشير الزيادة الواضحة في حالات النهام العصابي خلال السنوات ٢٥ الأخيرة وندرة النهام العصابي في الدول غير المتحضرة إلى شأن العوامل الثقافية.

الملامح السريرية: المريض النمطي الذي يتقدم للمعالجة من النهام العصابي امرأة سوية الوزن في منتصف العقد الثالث من العمر تذكر سرف الأكل والإسهال ٥-١٠ مرات بالأسبوع لمدة ٥-١٠ سنوات (الجدول ٥). يبدأ الاضطراب في نهاية اليفع أو بداية البلوغ في أثناء الحمية أو بعدها؛ مترافقاً غالباً ومزاجاً اكتئابياً. يؤدي تقييد الكالوري المفروض على الذات إلى زيادة الجوع وفرط الأكل. وفي محاولة تجنب زيادة الوزن، يحرض المريض حدوث القياء، ويتناول الملينات أو المدرات، أو يندمج في شكل ما من السلوك المعاوض. خلال سرف الأكل binge، تميل مريضات هذا الاضطراب إلى استهلاك كميات كبيرة من السكريات مع محتوى عال من الدهن، كالحلويات. وتكون أكثر السلوكيات المعاوضة شيوعاً القياء المحرض ذاتياً وسرف الملينات. قد يشعر المرضى في البداية بحس ارتياح اعتقاداً أن الطعام المشتهى قد يؤكل دون كسب الوزن. ولكن - مع تقدم الاضطراب - يدرك المرضى نقص السيطرة على الأكل. يزداد سرف الأكل حجماً وتواتراً، ويتحرض بعدد من المنبهات، كالاكتئاب العابر والقلق. وبين فترات سرف الأكل، يحد المرضى من تناول السعرات، وهو ما يزيد الجوع ويطلق مرحلة السرف التالية. يخجل المرضى المصابون بالنهام العصابي من سلوكهم، ويسعون إلى إبقاء اضطرابهم خافياً عن العائلة والأصدقاء. وكما هي الحال عند مرضى القهم العُصابي، يركز مرضى النهام العصابي على الوزن والشكل كأساس لتقديرهم لذاتهم. يبدي كثير من المريضات المصابات بالنهام العصابي أعراضاً خفيفة من الاكتئاب. وتبدي بعضهن

الملامح التشخيصية للنهام العصابي
نوب راجعة من سرف الأكل، تتميز باستهلاك كمية كبيرة من الطعام في أثناء فترة قصيرة من الزمن والشعور بأن الأكل خارج عن السيطرة.
سلوك راجع غير مناسب للتعويض عن سرف الأكل، كالقياء المحرض ذاتياً.
حدوث سرف الأكل مع سلوك التعويض غير المناسب على الأقل مرتين أسبوعياً - على نحو وسطي- لمدة ٣ أشهر.
المغالاة في الاهتمام بشكل الجسم والوزن.
ملاحظة: إذا لوحظت المعايير التشخيصية للقهم العصابي في الوقت نفسه: يوضع فقط تشخيص القهم العصابي.
الجدول (٥)

اضطرابات خطرة مزاجية وسلوكية، كمحاولات الانتحار، أو اتصال جنسي لا شرعي، أو سرف العقاقير والكحول. ومع أن القياء قد يتحرض في البداية بالتنبيه اليدوي لمنعكس القياء؛ فإن أغلب المريضات المصابات بالنهام العصابي يبدين القدرة على تحريض القياء إرادياً. تلجأ المريضات كثيراً إلى تناول الملينات والمدرات بكميات كبيرة، ٣٠ أو ٦٠ قرصاً مليناً دفعة واحدة. يؤدي النقص الناتج في السائل إلى حدوث تجفاف وشعور بالجوع مع تأثير ضئيل في توازن الكالوري.

تنجم الشذوذات الجسدية المترافقة والنهام العصابي بصورة أولية عن الإسهال. وقد تلاحظ ضخامة الغدد اللعابية غير المؤلمة في الجانبين (داء الغدد اللعابية). وقد تحدث ندب أو أثفان على ظهر اليد ناجمة عن الرضح المتكرر من الأسنان عند المرضى بسبب التنبيه اليدوي لمنعكس القياء. يؤدي القياء المتكرر وتعرض السطوح اللسانية للأسنان لحمض المعدة إلى فقد ميناء الأسنان، وفي النهاية إلى تشظي الأسنان الأمامية وتآكلها. ومما يثير الدهشة ندرة الشذوذات المختبرية، وأحياناً يلاحظ نقص بوتاسيوم الدم، ونقص كلور الدم، ونقص صوديوم الدم. قد يؤدي القياء المتكرر إلى القلاء، أما السرف المتكرر في الملينات فقد يؤدي إلى حماض استقلابي خفيف.

تندر المضاعفات الجسدية الخطيرة الناجمة عن النهام العصابي. إذ تكون ندرة الطموث والضهى أكثر شيوعاً مما هي عليه عند النساء غير المصابات بهذا الاضطراب. تحدث اضطرابات النظم أحياناً تالية لاضطرابات كهرلية (شاردية). وتبدو وذمة محيطية عابرة في بعض المرضى الذين يسرفون مدة طويلة في تناول الملينات والمدرات.

التشخيص: الملامح التشخيصية المهمة للنهام العصابي هي النوب المتكررة من الأكل السرَفيّ يتلوه سلوك غير مناسب وشاذ يهدف لتجنب كسب الوزن (**الجدول ٥**). يتطلب تشخيص النهام العصابي قصة صريحة يقدمها المريض يشرح فيها حدوث حوادث متكررة من السرف الشديد للأكل، يتلوها استعمال آليات غير مناسبة لتجنب زيادة الوزن. يكون أغلب المرضى المصابين بالنهام العصابي والذين يتقدمون للمعالجة حزينين لعدم قدرتهم على السيطرة على سلوكهم الأكلي.

وكما في القهم العُصابي، يوجد نمطان من النهام العصابي. فالمرضى من النمط الأول الإسهالي يستخدمون سلوكيات معاوضة تخلصهم مباشرة من سعرات الجسم أو سوائله (كالقياء المفتعل، أو استعمال الملينات، أو سرف المدرات)، أما مريضات النمط الثاني "غير الإسهالي" فيحاولن المعاوضة عن فترات السرف بالصيام أو كثرة التمارين الجسدية.

الإنذار: إنذار النهام العصابي أفضل بكثير من إنذار القهم العصابي. الوفيات منخفضة، ويحدث شفاء كامل عند نحو ٥٠٪ من المرضى خلال ١٠ سنوات. يبدي نحو ٢٥٪ من المرضى أعراضاً مستمرة للنهام العصابي خلال سنوات كثيرة. ويتطور قليل من المريضات من النهام العصابي إلى القهم العصابي.

معالجة النهام العصابي: يمكن معالجة النهام العصابي دون استشفاء. وتكون المعالجة المعرفية السلوكية معالجة نفسانية قصيرة الأمد (٤-٦ أشهر) تركز على اهتمام شديد بالشكل والوزن، ونظام غذائي مستمر. وسرف الأكل والمسهلات التي تميز هذا الاضطراب. يوجه المرضى نحو مراقبة الظروف والأفكار والمشاعر المرافقة لنوبات السرف/الإسهال، والأكل بانتظام، وتحدي تخيلاتهم التي تربط الوزن مع تقدير الذات. تؤدي المعالجة المعرفية السلوكية إلى هدأة الأعراض عند ٢٥-٥٠٪ من المرضى.

أثبتت تجارب كثيرة مزدوجة التعمية، أن الأدوية مضادة الاكتئاب تفيد في معالجة النهام العصابي مقارنة بالدواء الغفل، ولكنها ربما كانت أقل فعالية من المعالجة المعرفية السلوكية. وقد رخصت إدارة الأدوية والأغذية الأمريكية الفلوكسيتين fluoxetine (بروزاك) الذي يعيد قبط السيروتونين انتخابياً للاستعمال في النهام العصابي. تفيد الأدوية المضادة للاكتئاب حتى عند المرضى المصابين بالنهام العصابي غير المصابين باكتئاب. وتكون جرعة الفلوكسيتين المستطبة لمعالجة النهام العصابي (٦٠ ملغ/يوم) أعلى مما هو مستخدم بصورة نمطية لمعالجة الاكتئاب. تشير هذه الملاحظات إلى أن آليات مختلفة قد تستبطن استخدام هذه الأدوية في النهام العصابي وفي الاكتئاب.

لا تستجيب فئة من المرضى للمعالجة المعرفية السلوكية، أو الدواء المضاد للاكتئاب، أو مشاركتهما. وقد تكون هناك حاجة إلى أشكال أكثف من المعالجة بما فيها الاستشفاء.

اضطرابات الاستقلاب الخلقية

عماد حمودة

أولاً- الأخطاء الخلقية لاستقلاب الكاربوهيدرات inborn errors of carbohydrate metabolism:

١- داء اختزان الغليكوجين glycogen storage disease:

تستطيع جميع خلايا الثدييات تصنيع الغليكوجين، وتكون أماكن إنتاجه الرئيسة الكبد والعضلات. والغليكوجين هو مكثور polymer غلوكوز ذو وزن جزيئي عالٍ.

في داء اختزان الغليكوجين هناك شذوذ في البنية الجزيئية، أو في ازدياد تركيز الغليكوجين نتيجة عيب إنزيمي معين. وجميع هذه الحالات تقريباً وراثتها صبغية جسدية متنحية، تظهر في سن الطفولة باستثناء داء ماك آردل McArdle's disease الذي يظهر في البالغين.

يعرض (الجدول رقم١) تصنيف بعض هذه الأدواء وملامحها السريرية.

٢- وجود الغالاكتوز في الدم galactosemia:

يحول الغالاكتوز على نحو طبيعي إلى غلوكوز. لكن عوز إنزيم (غالاكتوز-١- فوسفات يوريديل ترانسفيراز) يؤدي إلى تراكم غالاكتوز -١- فوسفات في الدم. ينجم عوز الترانسفيراز المتوارث بصفة خلة صبغية جسدية متنحية في ٧٠٪ من المصابين عن طفْرة مغلوطة المعنى missense mutation.

يسبب عدم هضم الغالاكتوز (أي الحليب) إلى المسغبة inanition وفشل النمو والقياء وضخامة الكبد واليرقان وداء السكري والساد وتأخر النمو. توقف الحمية الخالية من اللاكتوز (سكر اللبن) السمية الحادة، لكن النمو السيئ والمشكلات العقلية والكلامية تستمر في عوز الترانسفيراز. يستخدم برنامج مسح حديثي الولادة بغية كشف وجود الغالاكتوز في الدم في أجزاء من الولايات المتحدة وفي عديد من الدول الأخرى. ومن الممكن - عن طريق قياس مستوى غالاكتوز -١- فوسفات في الدم- وضع التشخيص السابق للولادة، وتشخيص حالة الحمل carrier state.

٣- عيوب استقلاب الفروكتوز defects of fructose metabolism:

يستقلب الفروكتوز الممتص على نحو أساسي في الكبد إلى حمض اللاكتيك أو إلى سكر الغلوكوز. تحدث ثلاثة عيوب استقلاب في الكبد والأمعاء، تورث جميعها بصفة وراثة صبغية جسدية متنحية. وتؤدي إلى حدوث عدة متلازمات أهمها:

أ- البيلة الفروكتوزية fructosuria: تنجم عن عوز إنزيم فروكتوكيناز. وهي حالة حميدة غير مصحوبة بأعراض.

ب- عدم تحمل الفروكتوز الوراثي hereditary fructose intolerance: يسببه عوز فروكتوز-١- فوسفات ألدولاز. يؤدي العوز إلى تثبيط كل من تحلل الغليكوجين واستحداث السكر gluconeogenesis، محدثاً أعراض نقص سكر دم حاد. كما تحصل ضخامة في الكبد وعيوب في النبيبات الكلوية، لكنها عكوسة.

ثانياً- الأخطاء الخلقية لاستقلاب الحموض الأمينية inborn errors of amino acid metabolism:

تورث الأخطاء الخلقية لاستقلاب الحموض الأمينية على نحو رئيس بصفة وراثة صبغية جسدية متنحية. يبين الجدول (٢) أهم الأخطاء الاستقلابية.

عيوب نقل الحمض الأميني amino acid transport defects: يتم رشح الحموض الأمينية عبر الكبيبة الكلوية، بيد أن ٩٥٪ من الحمل الراشح يعاد امتصاصه في النبيب الملفف القريب proximal convoluted tubule بآلية نقل فاعلة.

تحدث البيلة الحمضمينية بسبب:

١- مستويات الحموض الأمينية في البلازما مرتفعة وغير طبيعية (مثل بيلة الفينيل كيتون phenylketonuria).

٢- أي مرضٍ وراثي يضر بالنبيبات بشكلٍ ثانوي (مثل وجود الغلوكوز في الدم).

٣- عيوب عود الامتصاص النبيبي سواء المعممة (مثل متلازمة فانكوني) أو النوعية (مثل البيلة السيستينية cystinuria).

عيوب نقل الحمض الأميني قد تكون خلقية أو مكتسبة.

١- البيلات الحمضمينية المعممة generalized aminoacidurias:

أ- متلازمة فانكوني Fanconi syndrome: تشاهد هذه المتلازمة في اليفعان (الشكل اليفعي) أو الكهول (الشكل الكهلي): غالبا ما يكون الشكل الكهلي مكتسبا بالتسمم بالفلزات الثقيلة، أوالأدوية، أو بسبب بعض الأمراض الكلوية. يوجد عيب معمم لعود الامتصاص في النبيبات القريبة لكل من: معظم الحموض الأمينية والغلوكوز واليورات urate والفوسفات والبيكربونات، وغير ذلك من الشذوذات.

يبدأ الشكل اليفعي في عمر ٦-٩ أشهر بفشل في النمو وقياء وعطش. تحدث الملامح السريرية نتيجة فقد السوائل

النمط	النسيج المصاب	الإنزيم المعيب	الملامح السريرية	النسيج الضروري للتشخيص	النتيجة
داء اختزان الغليكوجين الكبدي:					
النمط I فون غيركه Von Gierke (٢٥٪)	الكبد، الأمعاء، الكلية	عوز غليكوجين سينتاز، غلوكوز-٦-فوسفاتاز	ضخامة الكبد، نقص سكر الدم الكيتوني، قصر القامة، السمنة، نقص التوتر	الكبد اختبار DNA	إذا اجتاز المرضى نقص سكر الدم البدئي فالإنذار جيد: فرط حمض يوريك الدم مضاعفة متأخرة
النمط III فوربس Forbes (٢٤٪)	الكبد، العضلات (بنية غليكوجين شاذة)	إنزيم الغليكوجين المشذب	مثل النمط I	الكريات البيضاء، الكبد، العضلات	الإنذار جيد لكن اعتلال الأعصاب المترقي واعتلال عضلة القلب
النمط IV أندرسون Anderson (٣٪)	الكبد (بنية غليكوجين شاذة)	الإنزيم المفرع	فشل النمو، ضخامة الكبد، تشمع الكبد ومضاعفاته	الكريات البيضاء، الكبد، العضلات	الموت خلال ٥ سنوات. زرع كبد
النمط VI هيرس Hers (VI+VIII= ٣٠٪)	الكبد	فسفوريلاز -الكبد أو فسفوريلاز كيناز	ضخامة الكبد مع نقص سكر الدم في أثناء الطفولة	الكبد	جيد
النمط VIII	الكبد	عوز فسفوريلاز بي كيناز	ضخامة الكبد، تعوبية (قابلية للتعب) بنقص سكر الدم	الكبد، العضلات	لا معالجة
داء اختزان الغليكوجين العضلي:					
النمط II بومبه Pompé (١٥٪)	الكبد، العضلات، القلب	حمض الجسيمات الحالة، ألفا غلوكوزيداز	نقص توتر عضلات التنفس، فشل القلب، اعتلال عضلة القلب	الأرومة الليفية، العضلات	العلاج بألفا غلوكوزيداز متوافر الآن. لوحظ تفاوت شبابي وكهولي
النمط IIb داغون Dagon	العضلات	المالتاز المرتبطة بالجسيمات الحالة	اعتلال عضلة القلب	بروتين الغشاء ٢	نقص توتر العضلات
النمط V ماك أردل McArdle	العضلات	الفسفوريلاز	معص عضلي، بيلة ميوغلوبلينية بعد التمارين (عند البالغين)	العضلات	مدى عمر طبيعي: يعطى سكروز قبل بدء التمارين
النمط VII تاروي Tarui	العضلات	فسفوفروكتوكيناز	مماثل للنمط V	العضلات	مماثل للنمط V

الجدول (١) بعض أدواء اختزان الغليكوجين

المرض	العوز الإنزيمي	نسبة الحدوث	الملامح السريرية والبيوكيميائية	المعالجة	الإنذار
المهق (البرص) albinism	تيروزيناز	١ من ١٣٠٠٠	انعدام الميلانين amelanosis، شعر ضارب إلى البياض، جلد أبيض-قرنفلي، عيون رمادية-زرقاء، الرأرأة، رهاب الضوء، الحول strabismus	معالجة الأعراض	جيد
بيلة ألكابتونية alkaptonuria	أكسيداز حمض الهوموجنتيزيك homogentisic acid oxidase	١ من ١٠٠٠٠٠	حمض الهوموجنتيزيك يتبلمر polymerizes ليشكل منتجا بنيا-أسود يترسب في الغضاريف وانسجة أخرى (التمعر) ochronosis	—	جيد
بيلة هوموسيستينية النمط I homocystinuria	سيستاتيونين سينثاز cystathionine synthase	—	طرح هوموسيستين في البول، صعوبات التعلم، متلازمة مشابهة لمارفان. نوبات خثارية،	—	—
بيلة هوموسيستينية النمط II	ميثلين تتراهيدروفولات ردكتاز	—	يعاني الباقون على الحياة صعوبات التعلم	—	يموت الكثير في مرحلة الوليد
بيلة الفينيل كيتون phenylketonuria	هيدروكسيلاز الفينيل ألانين	١ من ٢٠٠٠٠	ضرر دماغي مع صعوبات في التعلم ونوبات صرع. يطرح فينيل بيروفات ومشتقاته في البول	حمية قليلة الفينيل الانين في أشهر العمر الأولى تمنع الضرر	جيد لكن مع اختلال فكري
وجود الهيستيدين في الدم histidinemia	هيستيداز	نادر جداً	صعوبات التعلم	—	—
داء شراب القيقب maple syrup disease	branched-chain ketoacid dehydrogenase	نادر جداً	فشل النمو، نوبات، حماض وليدي وتنكس دماغي شديد. يتم طرح الفالين، الأيزولوسين ومشتقاتهما في البول. شوهد نمط مخفف منه.	—	موت مبكر
الداء الأوكسالي oxalosis	ألانين: غليوكسيلات أمينو ترانسفيراز	نادر جداً	كلاس كلوي nephrocalcinosis، حصيات كلوية، فشل كلوي بسبب ترسب أوكسالات الكلسيوم. التشخيص قبل الولادي والمبكر ممكنان الآن	—	زرع كبد. معالجة بالجينات؟

الجدول (٢) أهم الأخطاء الاستقلابية الخلقية في الحموض الأمينية

والكهارل electrolytes، والرخد المقاوم لفيتامين (د) الوصفي vitamin D-resistant rickets. يشابه المرض لدى البالغين الشكل اليفعي، لكن تلين العظام osteomalacia ملمح أساسي.

المعالجة: تعالج الأعراض العظمية بكميات كبيرة من الفيتامين (د) مع مراقبة كلسيوم الدم مراقبة منتظمة. ومن الضروري طبعا تصحيح السوائل والكهارل المفقودة.

ب- متلازمة لو Lowe's syndrome (المتلازمة العينية الدماغية الكلوية oculocerebrorenal dystrophy): في هذه المتلازمة تشاهد بيلة حمضمينية معممة مترافقة وتخلف عقلي، ونقص في التوتر العضلي hypotonia، وساد خلقي، وتشوه شكل القحف.

٢- البيلات الحمضمينية النوعية specific aminoacidurias:

أ- البيلة السيستينية: تتصف بوجود عيب في عود الامتصاص النبيبي tubular reabsorption، والامتصاص الصائمي jejunal لكل من السيستين، والحموض الأمينية ثنائية القاعدة dibasic، تؤدي بيلة السيستين إلى حصيات بولية تشكل ١-٢٪ من مجموع الحصيات البولية.

المعالجة: باستخدام كميات كبيرة من السوائل بغية الحفاظ على تركيز منخفض للسيستين في البول. يجب استخدام البنسيلامين للمرضى غير القادرين على إبقاء مستوى السيستين منخفضاً في بولهم. ويجب تفريق الداء السيستيني cystinosis عن بيلة السيستين.

ب- داء هارتناب Hartnup's disease: يتصف بوجود عيب في عود الامتصاص النبيبي والصائمي لمعظم الحموض الأمينية المحايدة neutral وليس ببتيداتها. يؤدي سوء امتصاص التريبتوفان بسبب ذلك إلى عوز النيكوتيناميد. وقد لا يبدي المصابون أي أعراض، وقد تبدو في بعضهم أعراض البلاغرة pellagra مع رنح مخيخي المنشأ، واضطرابات نفسية وآفات جلدية.

المعالجة: بالنيكوتيناميد، الذي غالباً ما يؤدي إلى تحسن ملحوظ.

ج- متلازمة سوء امتصاص التريبتوفان (متلازمة الحفاظ الأزرق blue diaper syndrome):

تنجم هذه المتلازمة عن عيب منعزل في نقل التريبتوفان. يؤكسد التريبتوفان المفرغ مما يؤدي إلى ظهور لون أزرق في حفاظ الطفل.

ثالثاً- أدواء الاختزان في الجسيمات الحالة lysosomal storage disease:

تنتج أدواء الاختزان في الجسيمات الحالة عن خطأ خلقي في الاستقلاب، وتكون الوراثة جسدية متنحية.

١- شحامات الغلوكوزيل السيراميدي glucosylceramide lipidoses:

داء غوشيه Gaucher's disease: هو أكثر أدواء اختزان الجسيمات الحالة انتشارا. ينجم عن عوز غلوكوسيريبروزيداز glucocerebrosidase داخل الجسيمات الحالة. يسبب هذا العوز تراكم الغلوكوزيل سيراميد في الجسيمات الحالة التابعة للجملة الشبكية البطانية reticuloendothelial system، وخاصة في الكبد ونقي العظم والطحال. وقد حددت أكثر من ٣٠٠ طفرة لجين الغلوكوزيل سيراميدي. يعثر في نقي العظم على خلية غوشيه النموذجية، وهي خلية منسجة histocyte حاوية على الغلوكوسيريبروزيد.

هناك **ثلاثة أنماط** سريرية لهذا الداء أكثرها شيوعا (**النمط١**) الذي يتظاهر في الطفولة أو في الكهولة ببداية مخاتلة من ضخامة في الكبد والطحال. يرتفع معدل وقوعه incidence rate لدى يهود الأشكناز (١ من أصل ٣٠٠٠ ولادة). تبدو في المرضى تصبغات مميزة على الأجزاء الظاهرة وخاصة الجبهة واليدين. الطيف السريري متغير، ويتضمن فقر الدم، ودلائل على فرط نشاط الطحال، وكسور مرضية ناجمة عن إصابة العظم. ومع ذلك فإن غالبية المرضى يعيشون مدى عمر طبيعي.

يعتمد التشخيص على كشف عوز بيتا غلوكوسيريبروزيداز β glucocerebrosidase في الجسيمات الحالة للكريات البيض.

يتظاهر داء غوشيه الحاد (**النمط٢**) في الطفولة ببداية سريعة بضخامة في الكبد والطحال: مع إصابة عصبية بسبب وجود خلايا غوشيه في الدماغ. الإنذار سيئ جداً.

أما (**النمط٣**) فيبدأ في الطفولة المتأخرة أو المراهقة بضخامة في الكبد والطحال تترقى بشكل متفاوت معتنكسات عصبية neurodegeneration وأمراض عظمية. الإنذار سيئ.

يتحسن بعض المرضى المصابين بداء غوشيه غير المترافق باعتلال عصبي تحسناً جيداً بتسريب الغلوكوسيريبروزيداز البشري المأشوب human recombinant glucocerebrosidase.

٢- الشحامات السفينغوميالينية الكولستيرولية sphingomyelin cholesterol lipidoses: **داء نيمان بيك Niemann-Pick disease:** ينجم هذا المرض عن عوز إنزيم سفنغوميليناز sphingomyelinase في الجسيمات الحالة ما يؤدي إلى تراكم سفينغوميالين كولستيرول والشحميات السفينغولية السكرية glycosphingolipids في بلاعم الشبكية

البطانية لكثير من الأعضاء وخاصة الكبد والطحال ونقي العظم والعقد اللمفية.

يظهر المرض عادة في الأشهر الستة الأولى من العمر بتأخر عقلي وضخامة كبد وطحال؛ وهناك نمط خاص (11C) يظهر في البالغين بخرف dementia. تكتشف الخلايا الرغوية النموذجية في نقي العظم والعقد اللمفية والكبد والطحال.

٣- داء عديد السكاريد المخاطي mucopolysaccharidoses (MSPs):

هي مجموعة من الأمراض تنتج من عوز إنزيمات الجسيمات الحالة الضرورية لتقويض غليكوز أمينوغليكان glycosaminoglycans (السكاريد المخاطي).

يؤدي تراكم غليكوز أمينوغليكان في الجسيمات الحالة لأنسجة مختلفة إلى حدوث المرض. وقد تم وصف عشرة أنماط من داء عديد السكاريد المخاطي جميعها مزمنة لكنها مترقية. تبدي أدواء عديد السكاريد المخاطي كثيرا من الملامح السريرية بدرجات مختلفة، بيد أن خلل التعظم dysostosis، وتشوهات السحنة abnormal facies وسوء النظر والسمع وعسر حركة المفاصل joint dysmobility (سواء فرطا كانت أم يبوسة في المفاصل): هي الأكثر مشاهدة. كما يبدو التأخر العقلي في بعض أنماط هذا المرض.

٤- الأدواء الغانغليوزيدية gangliosidoses GM2:

يحدث في هذه الحالات تراكم الغانغليوزيد (GM2) في الجهاز العصبي المركزي والأعصاب المحيطية. يكثر هذا المرض خاصة في يهود الأشكناز (١ من ٢٠٠٠).

داء تاي زاكس Tay-Sachs هو أشد أشكالها، يحدث فيه تنكس جميع الوظائف المخية تنكسا مترقياً؛ مع نوبات صرعية وخرف وعمى، وتحدث الوفاة عادة قبل عمر السنتين.

٥- داء فابري Fabry's disease:

يحدث في هذا المرض المتنحي المرتبط بالصبغي X (X-linked recessive)، عوز إنزيم هيدرولاز الجسيمات الحالة (ألفا- غالاكتوزيداز A)، ما يسبب تراكم الغلوبوترايوسيل سيراميد globotriaosylceramide في الجسيمات الحالة لأنسجة مختلفة مثل الكبد والكلية والأوعية الدموية والخلايا العقدية ganglion cells في الجهاز العصبي.

يتظاهر المرض بإصابة الأعصاب المحيطية وبأعراض معدية معوية، كما يعاني غالبية المرضى سكتة قلبية ومرضاً كلوياً خلال مرحلة الرجولة. يؤكد التشخيص بغياب ألفا - غالاكتوزيداز A في الكريات البيض أو تدني مستواها بشدة. الفحص الوراثي متوافر. **المعالجة:** بتسريبات أغالزيداز ألفا بيتا agalsidase alpha beta.

رابعاً- الداء النشواني amyloidosis:

اضطراب في استقلاب البروتين يحدث فيه ترسيب خارج خلوي لبروتينات ليفية: لا ذوابة؛ مرضية في الأنسجة والأعضاء. قد يكون الداء النشواني مكتسباً أو وراثياً. يعتمد تصنيفه على طبيعة طليعة بروتينات البلازما protein precursor (٢٠ على الأقل) التي تشكل الرواسب الليفية. ويبدو أن آلية إنتاج هذه اللييفات آلية متعددة العوامل وتختلف ضمن الأنماط المتنوعة للنشواني.

١- الداء النشواني AL (الغلوبولين المناعي المترابط بالسلسلة الخفيفة) AL amyloidosis (immunoglobulin light :chain-associated)

هو خلل في الخلية البلازمية plasma cell dyscrasia، ذو صلة بالورم النقيي المتعدد multiple myeloma، تنتج فيه خلايا بلازمية في نقي العظم غلوبولينات مناعية مولدة للنشواني amyloidogenic.

هذا النمط من الداء النشواني غالباً ما تصاحبه اضطرابات تكاثرية لمفية مثل ورم النقي المتعدد ووجود الغلوبولين الكُبْروي بالدم لوالدنستروم Waldenström's macroglobulinemia أو اللمْفومة اللاهودجكينيَّة. المرض نادر الحدوث قبل سن الأربعين.

تتعلق الملامح السريرية بالأعضاء المصابة، وهي تشمل إصابة الكلى (بيلة بروتينية ومتلازمة كلائية nephrotic syndrome)، والقلب (قصور القلب). أما الاعتلالات العصبية الحسية والمستقلة فشائعة نسبياً، وقد تكون متلازمة النفقِ الرسغي carpal tunnel syndrome المصحوبة بضعف وخدر اليدين ملمحاً مبكراً. الاعتلال العصبي الحسي شائع، لكن الجهاز العصبي المركزي لا يصاب.

بالفحص السريري، قد تشاهد ضخامة الكبد، ونادراً ضخامة الطحال، واعتلال عضلة القلب، واعتِلال الأعْصاب، وكدمات. تحدث ضخامة اللسان macroglossia في ١٠٪ من الحالات، والفرفرية حول الحجاج periorbital purpura في ١٥٪ منها.

٢- الداء النشواني العائلي (ATTR) (المرتبط - بالترانسثايريتين transthyretin-associated):

هي أمراض تتوارث بشكل صبغي جسدي سائد، يبدأ فيها تشكيل البروتين الطافر mutant protein لليفات النشوانية في منتصف العمر. ينجم الشكل الأكثر شيوعاً عن طفرة

في ترانسثايريتين، وهو بروتين يعمل ناقلا لهرمون الدرق يصنع بشكل أساسي في الكبد. وقد وصف أكثر من (٨٠) إزفاء للحموض الأمينية، تفقد هذه الإزفاءات البروتين استقراره ما يجعله يترسب بعد التحريض، كما قد تسبب الإزفاءات اضطرابات مثل اعتلال الأعصاب النشواني العائلي (FAP) أو اعتلال عضلة القلب أو المتلازمة الكلائية. وأكثر ما يحدث الـ(FAP) في البرتغال واليابان والسويد.

سريرياً تكثر اعتلالات الأعصاب الحسية الحركية المحيطة والمستقلة: مع إسهال وفقد وزن، واضطرابات قلبية في التوصيل conduction. وربما تكون هناك قصة عائلية لمرض عصبي مجهول الهوية.

في حمى البحر المتوسط العائلية يعد الداء النشواني الكلوي مضاعفة شائعة وخطيرة.

٣- الأدواء النشوانية الجهازية التفاعلية reactive systemic amyloidosis (الأدواء النشوانية الثانوية secondary AA):

تنشأ هذه الأدواء من المادة النشوانية المصلية serum (SSA) amyloid-A التي هي من بروتينات الطور الحاد، فهي لهذا مرتبطة بالاضطرابات الالتهابية المزمنة والأمراض المعدية المزمنة.

تتعلق الملامح السريرية بطبيعة الاضطراب المستبطن، فالاضطرابات الالتهابية المزمنة تشمل التهاب المفاصل الروماتويدي rheumatoid arthritis، وداء الأمعاء الالتهابي inflammatory bowel disease، وحمى البحر المتوسط العائلية غير المعالجة.

أما في الدول النامية فما يزال الداء النشواني الثانوي مرتبطاً بالأمراض المعدية كالسل؛ وبتوسع القصبات bronchiectasis، والتهاب العظم والنقي osteomyelitis. غالبا ما يتظاهر الداء النشواني AA بمرض كلوي مزمن، أو بضخامة كبد وطحال. ضخامة اللسان ليست ملمحاً سريرياً، وإصابة القلب نادرة. وتتعلق درجة الفشل الكلوي بمستوى المادة النشوانية A في المصل (SAA)، وترى الأشكال الخفية في المرضى الذين لديهم مستويات منخفضة منها.

٤- الأدواء النشوانية الأخرى:

أ- الداء النشواني الدماغي، داء آلزهايمر (الخرف الكهلي)، والاعتلال الدماغي الإسفنجي الساري transmissible spongiform encephalopathy: الدماغ مكان شائع لترسب المادة النشوانية، مع أنه لا يصاب بشكل مباشر في أي من الأدواء النشوانية الجهازية المكتسبة. تشاهد الترسبات النشوانية داخل الدماغ والأوعية الدماغية في داء آلزهايمر. معظم الحالات فرادية sporadic، لكن شوهدت أنماط وراثية سببها طفرات جينية. لوحظ في اعتلالات الدماغ الإسفنجية الوراثية عديد من لويحات المادة النشوانية، وكثيراً ما تكتشف الرواسب النشوانية لدى المسنين.

ب- الداء النشواني المرتبط بالديال dialysis-related amyloidosis: ينجم هذا الداء عن الغلوبولين المكروي- بيتا ٢ β-Microglobulin المنتج لليفات نشوانية في مرضى الديال المزمن. كثيراً ما يتظاهر بمتلازمة النفق الرسغي.

التشخيص: يعتمد تشخيص الداء النشواني على الشك السريري، وإذا أمكن على الفحص النسيجي للخزعات. تبدو المادة النشوانية في الأنسجة على شكل مادة عديمة الشكل amorphous ومتجانسة homogeneous، تتلون بلون قرنفلي باستخدام الهيماتوكسيلين والإيوزين، وبلون أحمر مع أحمر الكونغو. كما أن لها تألقاً أخضر في الضوء المستقطب polarized light. يمكن الحصول على الخزعات من المستقيم أو اللثة أو شحم البطن. قد يظهر نقي العظم خلايا بلازمية في الداء النشواني أو في الاضطرابات التكاثرية اللمفية. كما قد يشاهد بارابروتين في الدم paraproteinaemia وبيلة بروتينية مع سلاسل خفيفة في البول في الداء النشواني AL. ويرافق الداء النشواني الثانوي أو التفاعلي اضطراب مستبطن.

يفيد التصوير الومضاني باستخدام النشوان المصلي الموسوم باليود ١٢٣ ([123]I- labeled serum amyloid P component) لتقييم الأدواء النشوانية، لكنه ليس متوافراً على نطاق واسع كما أنه مرتفع التكلفة.

المعالجة: هي معالجة اعراضية، ومعالجة الاضطرابات المصاحبة. فتعالج المتلازمة الكلائية وقصور القلب الاحتقاني بالمعالجات المناسبة لهما. كما يجب البدء بمعالجة أي مصدر التهابي أو الداء الالتهابي المعوي. قد يفيد الكولشيسين في حمى البحر المتوسط العائلية. والإبروديسات Eprodisate - الذي يتداخل في التأثر interaction الحاصل ما بين البروتين النشواني والغليكوزامينوغليكان glycosaminoglycan - يثبط بلمرة polymerization ليفات المادة النشوانية ويبطئ تراجع الوظيفة الكلوية في الداء النشواني الثانوي amyloidosis AA. وتفيد المعالجة الكيميائية باستخدام النفلان nephalan والديكساميتازون في الداء النشواني AL.

أما في الداء النشواني العائلي (ATTR) - حيث يتشكل

الترانسثايريتين على نحو سائد في الكبد - فيعد زرع الكبد المعالجة النهائية.

خامساً- البرفيريات porphyrias:

تعد هذه المجموعة المتغايرة المنشأ heterogeneous من الأخطاء الاستقلابية الخلقية التي تنجم عن شذوذات في الإنزيمات الداخلة في التخليق البيولوجي للهيم haem، ما يسبب فرط إنتاج مركبات متوسطة تدعى «البرفيرينات».

تبدي البرفيريات تغايراً جينياً كبيراً. ففي البرفيرية المتقطعة الحادة acute intermittent porphyria مثلاً حُدِّدَت أكثر من تسعين طفرة في جين نازعة أمين البرفوبيلينوجين porphobilinogen deaminase، منها طفرة واحدة ذات انتشار واسع لدى المرضى في الشمال السويدي. يمكن تقسيم البرفيرينات إلى يوروبرفيرينات (أصباغ بولية) uroporphyrins، كوبروبرفيرينات coproporphyrins، أو بروتوبرفيرينات protoporphyrins بحسب بنية السلسلة الجانبية. تسمى بالنمط (I) إذا كانت البنية متناظرة، والنمط (III) إذا كانت غير متناظرة. وكلا اليوروبرفيرينات والكوبروبرفيرينات يفرغان في البول.

المرحلة الأساسية المحددة لسرعة الإنتاج rate-limiting step هي مرحلة الإنزيم دلتا- حمض أمينوليفولينيك سينثاز. ولهذا الإنزيم **شكلان إسْويان (two isoforms)**؛ ALA-N غير المحمر **non-erythroid** و ALA-E والمحمر **erythroid**.

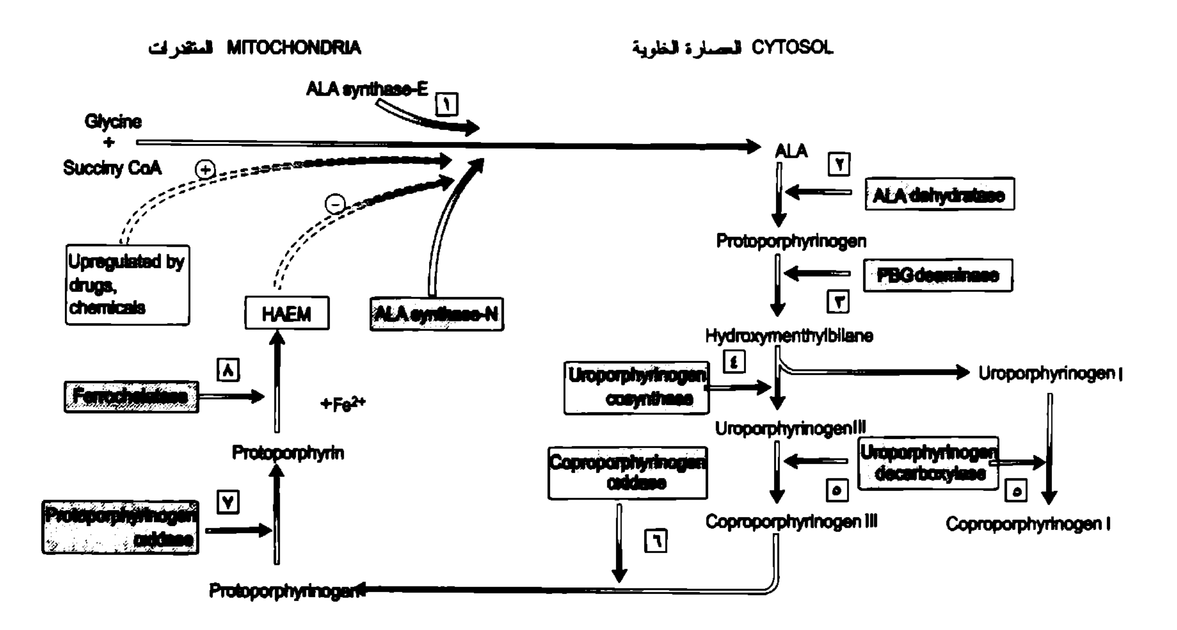
الملامح السريرية: كل المتواسطات الداخلة في تخليق الهيم محتملة السمية. وتشاهد **ثلاثة نماذج** من الأعراض في الأنماط المتنوعة للبرفيرية:

- العصبية الحشوية (الجدول ٣).
- المتحسسة للضوء.
- فقر الدم الانحلالي.

(الجدول رقم٣) الأعراض العصبية الحشوية للبرفيرية

وأكثر أنماط البرفيرية شيوعاً: البرفيرية المتقطعة الحادة (AIP)، البرفيرية الجلدية الآجلة (PCT)، البرفيرية المكونة للحمر (EPP).

يعتمد تشخيص أنماط البرفيرية المختلفة على المستويات المفرغة في البول لكل من حمض أمينوليفولينيك (ALA)،



رسم لاستقلاب البرفيرين مبيناً البرفيريات المتنوعة. ALA سينثاز هو الإنزيم المحدد لمعدل عوز الإنزيمات السبعة الأخرى (مشار إليها بالتصالب) تسبب البرفيريات المختلفة.

١- فقر الدم الحديدي الأرومات المرتبطة بالصبغي إكس (X-linked Sideroblastic Anemia)
٢- ALA ديهيداز برفيريا (ADP)
٣- البرفيرية المتقطعة الحادة (AIP)
٤- البرفيرية المكونة للحمر الخلقية (CEP)
٥ - البرفيرية الجلدية الآجلة (PCT) البرفيرية الكبدية المكونة للحمر (HEP)
٦- الكوبروبرفيرية الوراثية (HCP)
٧- البرفيرية المبرقشة (VP)
٨ - البروتوبرفيرية المكونة للحمر (EFP)

والبرُفوبيلينوجين (PBG)، والبرفيرين في القسامات aliquots المأخوذة من البول المجموع في ٢٤ ساعة. يقاس نشاط إنزيم نازعة أمين البرفوبيلينوجين في الكرية الحمراء عند وجود أعراض عصبية حشوية. كما يفيد في التشخيص قياس تركيز البرفيرين في البلازما والبول في الذين لديهم تظاهرات جلدية ضيائية. ويفيد تحليل البرفيرين البرازي faecal porphyrin للتأكيد.

١- الأنماط العصبية الحشوية neurovisceral:

البرفيرية المتقطعة الحادة acute intermittent porphyria (AIP): هي اضطراب وراثته سائدة صبغية جسدية autosomal dominant. يتظاهر في مرحلة الشباب المبكرة عادة نحو الثلاثينات، والنساء أكثر إصابة من الرجال.

قد يحرض حدوثه تعاطي الكحول والأدوية مثل الباربيتورات barbiturates وموانع الحمل، تظهر الهجمات الحادة بأعراض عصبية حشوية (**الجدول٣**).

العصبية النفسية Neuropsychiatric	**الحشوية Visceral**
اعتلال الأعصاب:	ألم البطن ┐
- الحركي (٧٠٪).	القياء ├ نحو ٩٠٪
- الحسي.	الإمساك ┘
الصرع (١٥٪)	إسهال (أحياناً)
اضطرابات نفسية (٥٠٪):	حمى (~ ٣٠٪)
- الاكتئاب - القلق	فرط الضغط (قرابة ٥٠٪)
- الذهان Psychosis	تسرع القلب (نحو ٨٠٪)
	ألم عضلي (~ ٥٠٪)

الجدول (٣) الأعراض العصبية الحشوية للبرفيرية

الاستقصاءات:

- يتحول البول إلى اللون الأحمر البني أو الأحمر عند ركوده.
- تعداد كريات الدم: يكون عادة طبيعياً، وتشاهد أحياناً كثرة الكريات البيض العدلة neutrophil leucocytosis.
- الاختبارات الكيميائية الحيوية: ارتفاع البيليروبين وإنزيم ناقلة الأمين aminotransferase.
- يوريا المصل غالباً مرتفعة.
- حمض أمينو ليفولينك ALA وPBG مرتفعان.
- هبوط نازعة أمين PBG في الكرية الحمراء.

التحري: يجب تحري أفراد العائلة لكشف الحالات الخفية latent cases. تحليل البول غير كاف لكن قياس نازعة أمين PBG في الكرية الحمراء وALA سينتاز حساس بشدة.

٢- الأنماط العصبية الحشوية والجلدية الضيائية المختلطة mixed neurovisceral & photocutaneous:

أ- البرفيرية المبرقشة variegate porphyria (VP): تمتزج فيها أعراض البرفيرية العصبية الحشوية بالبرفيرية الجلدية الضيائية. ينشأ طفح فقاعي bullous eruption حين التعرض لأشعة الشمس نتيجة لتفعيل البرفيرينات المترسبة في الجلد. يبدي الاستقصاء ارتفاع ALA و PBG في البول. يميز تنظير طيف الإصدار التألقي للبلازما fluorescence emission spectroscopy of plasma هذا النمط من البرفيريات الجلدية الأخرى.

ب- الكوبروبرفيرية الوراثية hereditary corproporphyria (HCP): نادرة جداً وتشابه في تظاهراتها البرفيرية المبرقشة.

٣- الأنماط الجلدية الضيائية:

أ- البرُفيرية الجِلْدِية الآجلة (البرفيرية الجلدية الكبدية) (PCT) porphyria cutanea tarda (cutaneous hepatic porphyria): تتظاهر هذه الحالة - ذات الاستعداد الوراثي- بطفح فقاعي حين التعرض لأشعة الشمس؛ يشفى الطفح مخلفاً ندبات. ويعد الكحول العامل السببي الأكثر شيوعاً ولكن قد يحرض على حدوث المرض التهاب الكبد C، والتحْميل المفْرط للحديد iron overload أو فيروس العوز المناعي البشري (HIV). وقد تكون هناك دلائل بيوكيميائية أو سريرية على إصابة الكبد. وشوهدت البرفيرية الجلدية الآجلة مرافقة أورام الكبد السليمة أو الخبيثة.

ب- البرفيرية الكبدية المكونة للحُمْر (HEP) hepatoerythropoietic porphyria: مرض نادر، يتظاهر سريرياً في الطفولة ويحدث فيه فقر دم انحلالي. العيب في HEP مماثل لما في PCT.

يعتمد التشخيص على إظهار المستويات الزائدة من اليوروبرفيرين في البول. غالباً ما يكون حديد المصل وإشباع الترانسفيرين مرتفعاً. تظهر خزعة الكبد تحميلاً مفرطاً للحديد، مع ملامح إصابة كبد كحولية.

ج- البروتوبرفيرية المكونة للحمر erythropoietic protoporphyria (EPP): وتورث بشكل صفة صبغية جسدية سائدة. تتظاهر بتهيج irritation وألم حارق في الجلد حين التعرض لضوء الشمس. الكبد عادة طبيعية، التشخيص بتأليق خلايا الدم الحمر المحيطية، وبازدياد البروتوبرفيرين في الكريات الحمر وفي البراز.

التدبير العلاجي للبرفيريات:

١- العصبية الحشوية:

الحادة: التدبير العلاجي للنوبات الحادة هو غالباً تدبير داعم. فالأسباب التي تعجل في حدوث الأعراض كالأدوية يجب إيقافها. ويجب إعطاء المسكنات (مع تجنب الأدوية التي قد تفاقم الهجمة). يثبط إعطاء الكربوهيدرات وريدياً، مثل الغلوكوز نشاط ALA سينثاز. ينقص إعطاء الهيم أرجينيت (الهيمين الإنساني human haemin) بشكل تسريب وريدي من إفراغ ALA وPBG نتيجة التأثير السلبي في نشاط N- سينثاز ALA، كما أنه يقصر من مدة الهجمة وهذا أمر مفيد في الهجمات الشديدة. يجب أيضاً المحافظة على المدخول intake المناسب من السوائل والسعرات الحرارية.

الوقاية في مرحلة الهدأة prevention in remission period: تتم عن طريق تجنب العوامل المحرضة المحتملة كالأدوية والكحول. ومن المفيد إيقاف التدخين، ومعالجة الأمراض المعدية وتجنب الكرب stress. كما يجب الإبقاء على حمية عالية الكربوهيدرات، وقد يكون تسريب الهيمين مفيداً. أما الجراحة فقد تحرض الهجمات.

٢- النوبات الجلدية الضيائية photocutaneous episodes:

تعالج الهجمات الحادة التالية للتعرض للأشعة فوق البنفسجية معالجة عرضية فحسب. لكن يمكن استخدام الفصد venesection- المنقص للبرفيريرن في البول - في PCT للمرحلتين الحادة والهدأة. وقد يساعد الكلوروكين على الإفراغ عن طريق تشكيله مركبات ذوابة بالماء مع اليوروبرفيرين.

يلجأ إلى زرع الكبد في الحالات الشديدة.

الوقاية: تتم عن طريق تجنب ضوء الشمس، واستخدام حاجبات الأشعة الشمسية والملابس الواقية. يحمي بيتا الكاروتين β-Carotene عن طريق الفم - الذي يخمد الجذور الحرة free radicals - من التحسس الشمسي solar sensitivity في برفيرية EPP.

البحث	الصفحة